

分科会 報告品目（農薬関係）

- ・キノクラミン（暫定基準の見直し＋魚介類への基準値設定）···1-1 ~ 1- 62
- ・エトキシスルフロン（暫定基準の見直し） ····· 2-1 ~ 2- 56
- ・エトベンザニド（魚介類への基準値設定） ····· 3-1 ~ 3- 55
- ・プロピザミド（暫定基準の見直し＋インポートトレランス申請
+適用拡大） ····· 4-1 ~ 4- 76
- ・プロピコナゾール（暫定基準の見直し＋インポートトレランス申請）
··· 5-1 ~ 5-188
- ・モキシデクチン（暫定基準の見直し＋承認事項の変更に伴う基準値の変更）
··· 6-1 ~ 6- 75
- ・リンコマイシン（暫定基準の見直し） ····· 7-1 ~ 7- 60
- ・アラマイシン（暫定基準の見直し） ····· 8-1 ~ 8- 51
- ・クロラムフェニコール（暫定基準の見直し） ····· 9-1 ~ 9- 71
- ・ビコザマイシン（暫定基準の見直し） ····· 10-1 ~ 10- 58
- ・オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及び
テトラサイクリン（暫定基準の見直し＋適用拡大） ····· 11-1 ~ 11-237
- ・エポキシコナゾール（暫定基準の見直し＋インポートトレランス申請）
··· 12-1 ~ 12-115

各剤について

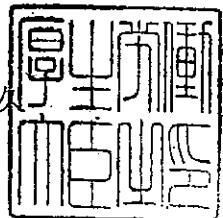
- ・ 諸問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会长へ）
 - ・ 評価書（食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ）
- と2文書がございます。



厚生労働省発食安0521第2号
平成26年5月21日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島 正弘 殿

○ 厚生労働大臣 田村憲久



○ 詮問書

○ 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求める。

○ 記

○ 次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

○ キノクラミン

平成26年6月2日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

○
薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成26年5月21日付け厚生労働省発食安0521第2号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくキノクランに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

キノクラミン

今般の残留基準の検討については、魚介類への基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：キノクラミン [Quinoclamine (ISO)]

(2) 用・途：除草剤

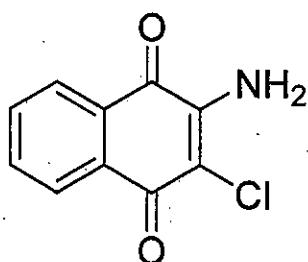
ナフトキノン化合物に属する除草剤である。茎葉部に接触することで吸収され、光合成反応を阻害することにより除草効果を示すものと考えられている。

(3) 化学名

2-amino-3-chloro-1,4-naphthoquinone (IUPAC)

2-amino-3-chloro-1,4-naphthalenedione (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 C₁₀H₈ClNO₂

分子量 207.61

水溶解度 0.02 g/L (20°C)

分配係数 log₁₀Pow = 1.58 (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

国内の使用方法

(1) 9% キノクラミン粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壤	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	キノクラミンを含む農薬の総使用回数
移植水稻	ウキクサ類、藻類(アオミドロ、アミミドロ)	ウキクサ類、藻類の発生始～発生盛期 ただし、収穫45日前まで	砂壌土～埴土	2～3kg/10a	3回以内	湛水散布	全域	3回以内
	藻類(アオミドロ、アミミドロ)、藻類による表層はく離	藻類・表層はく離の発生時 ただし、収穫45日前まで	壤土～埴土	2kg/10a		水口施用	北海道東北	
	藻類による表層はく離		壤土	1～2kg/10a			北海道東北北陸	
	ウリカワ	ウリカワの増殖初期(2～4葉期) ただし、収穫45日前まで	砂壌土～埴土	3～4kg/10a			九州	
	ヒルムシロ	ヒルムシロの発生始～増殖始 ただし、収穫45日前まで	砂壌土～埴土				全域	
直播水稻	アオミドロ・藻類による表層はく離	イネ3葉期以降、アオミドロ、表層はく離の発生時 ただし、収穫45日前まで	壤土～埴土	1.5～2kg/10a		湛水散布	北海道を除く全域	
れんこん	ウキクサ類	ウキクサ類の発生始～発生盛期 ただし、収穫45日前まで	砂壌土～埴土	2～3kg/10a	3回以内			3回以内
くわい		ウキクサ類の発生始～発生盛期 ただし、収穫60日前まで	壤土～埴土	3kg/10a			全域	
せり	ウキクサ類、藻類	ウキクサ類、藻類の発生始～発生盛期 ただし、収穫45日前まで	壤土～埴土	2～3kg/10a	1回			1回

(2) 9% キノクラミン錠剤

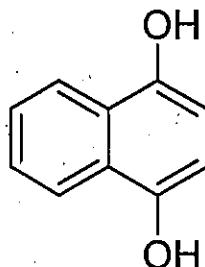
作物名	適用 雑草名	使用時期	適用土 壤	使用量	本剤の 使用回 数	使用 方法	適用地 帯	キノクラ ミンを含 む農薬の 総使用回 数
移植 水稻	ウキクサ類、 アオミドロ・ 藻類による表 層はく離	ウキクサ類、アオミドロ・ 藻類による表層はく離の 発生時 ただし、収穫45日前まで	壤土～ 埴土	20個 (1kg) /10a	3回以内	水田 に投 げ入 れる	北海道 東北 北陸	3回以内
			砂壤土～ 埴土				関東・東 山・ 東海、近 畿・中国 ・四国、 九州の 普通期 及び 早期栽 培地帯	
れんこん	ウキクサ類	ウキクサ類の発生時 (れんこんの立葉発生後) ただし、収穫45日前まで	砂壤土～ 埴土 (減水深 2cm /日 以下)				全 域	

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

- ・キノクラミン
- ・1, 4-ジヒドロキシナフタレン (以下、代謝物DHNという)



代謝物DHN

②分析法の概要

キノクラミン

試料からアセトンで抽出し、四塩化炭素又はジクロロメタンに転溶する。アセトニトリル/ヘキサン分配、フロリジルカラム、シリカゲルカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (ECD) で定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム、トリメチルアミノプロピルシリル化シリカゲル (SAX)・エチレンジアミン-N-プロピルシリル化シリカゲル (PSA) 連結カラム、フロリジルカラム、シリカゲルカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (ECD) で定量する。

あるいは、試料からアセトンで抽出し、C₁₈カラム、グラファイトカーボンカラム、フロリジルカラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量、又はC₁₈カラムで精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で定量、あるいはジクロロメタンに転溶した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

代謝物DHN

試料にアセトン、1%硫酸、0.025mol/L二クロム酸カリウム溶液を加え、50°C30分間加熱、又は試料からアセトンで抽出し、1%硫酸、0.0125mol/L二クロム酸カリウム溶液を加え、50°C60分間加熱して、代謝物DHNをα-ナフトキノンにする。ヘキサンに転溶し、フロリジルカラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

定量限界 キノクラミン: 0.001~0.005 ppm

代謝物DHN: 0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. 魚介類への推定残留量

本剤については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準値の設定について要請されている。このため、本剤の水産動植物被害予測濃度^{注1)}及び生物濃縮係数（BCF：Bioconcentration Factor）から、以下のとおり魚介類中の推定残留量を算出した。

(1) 水産動植物被害予測濃度

本剤が水田においてのみ使用されることから、キノクラミンの水田PECTier2^{注2)}を算出したところ、0.51ppbとなった。

(2) 生物濃縮係数

本剤はオクタノール／水分配係数 ($\log_{10}\text{Pow}$) が1.58であり、魚類濃縮性試験が実施されていないことから、BCFについては実測値が得られていない。このため、 $\log_{10}\text{Pow}$ から、回帰式 ($\log_{10}\text{BCF} = 0.80 \times \log_{10}\text{Pow} - 0.52$) を用いて5.55と算出された。

(3) 推定残留量

(1) 及び(2)の結果から、キノクラミンの水産動植物被害予測濃度：0.51 ppb、BCF：5.55とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 0.51\text{ppb} \times (5.55 \times 5) = 14.153\text{ppb} \approx 0.014\text{ppm}$$

注1) 農薬取締法第3条第1項第6号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠

注2) 水田中や河川中での農薬の分解や土壤・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの。

(参考)：平成19年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書

5. ADI の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたキノクラミンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：0.21 mg/kg体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 発がん性試験

(期間) 2年間
安全係数: 100
ADI: 0.0021 mg/kg 体重/day

ラットを用いた慢性毒性試験及び発がん性試験において、雌雄で膀胱移行上皮乳頭腫の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

なお、評価に供された遺伝毒性試験の *in vitro* 試験の一部で疑陽性の結果が得られたが、小核試験をはじめ *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、キノクラミンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

6. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。
米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

キノクラミンとする。

一部の作物残留試験において、代謝物 DHN の分析が行われているが、残留値はすべて定量限界以下であったため、残留の規制対象には含めないこととする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質としてキノクラミン(親化合物のみ)を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までキノクラミンが残留していると仮定した場合、食品摂取頻度・摂取量調査^{注1)}における各食品の平均摂食量に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないと仮定の下に行った。

	TMDI／ADI (%) ^{注2)}
国民平均	5.9
幼小児（1～6歳）	9.9
妊婦	6.7
高齢者（65歳以上）	6.0

注1) 平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書より

注2) TMDI試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

キノクラミン国内作物残留試験一覧表

農作物	試験 回数	試験条件				最大残留量 ^(注1) (ppm) [キノクラミン/DHN]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稻 (玄米)	2	9%粒剤 散布	4kg/10a	1回	100日 105日	圃場A:<0.005/- 圃場B:<0.005/-
水稻 (玄米)	2	9%粒剤 散布	4kg/10a	1回	62、92、118日 60、90、120日	圃場A:<0.005/<0.01 (1回、62日) 圃場B:<0.005/<0.01 (1回、60日)
水稻 (玄米)	2	9%粒剤 散布	4kg/10a	2回	92日 90日	圃場A:<0.005/<0.01 圃場B:<0.005/<0.01
水稻 (玄米)	2	9%粒剤 散布	1kg/10a	1回	75日 88日	圃場A:<0.005/<0.01 圃場B:<0.005/<0.01
水稻 (玄米)	2	9%粒剤 散布	1kg/10a	2回	70日 85日	圃場A:<0.005/<0.01 圃場B:<0.005/<0.01
水稻 (玄米)	2	9%粒剤 散布	4kg/10a	3回	45、59、75日 43、59、74日	圃場A:<0.005/- 圃場B:<0.005/- (3回、43日)
セリ (茎葉)	2	9%粒剤 散布	3kg/10a	1回	23、30、37日	圃場A:<0.005/- (1回、37日) 圃場B:<0.005/- (1回、37日)
セリ (茎葉)	2	9%粒剤 散布	2kg/10a	1回	23、30、37日	圃場A:<0.005/- (1回、37日) 圃場B:<0.005/- (1回、37日)
れんこん (根部)	2	9%粒剤 散布	3kg/10a	1回	58、89日 60、90日	圃場A:<0.003/- (1回、58日) 圃場B:<0.003/- (1回、60日)
れんこん (地下茎)	2	9%粒剤 散布	3kg/10a	1回	101日 92日	圃場A:<0.005/<0.01 圃場B:<0.005/<0.01
れんこん (地下茎)	2	9%粒剤 散布 1.5kg/10a 敷布	3kg/10a 敷布	2回	69日 61日	圃場A:<0.005/<0.01 圃場B:<0.005/<0.01
れんこん (根茎)	2	9%粒剤 散布	2kg/10a	2回	60、90、120日	圃場A:<0.001/<0.005 (2回、60日) (※) 圃場B:<0.001/<0.005 (2回、60日) (※)
れんこん (塊茎)	2	9%粒剤 散布	3kg/10a	3回	45、60、89日 46、61、92日	圃場A:<0.005 圃場B:<0.005 (3回、46日)
くわい (塊茎)	2	9%粒剤 散布	3kg/10a	1回	60、75、90日	圃場A:<0.005/- 圃場B:<0.005/-

注1) 最大残留量: 当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験(いわゆる最大使用条件下の作物残留試験)を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。(参考: 平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における収穫評価の精密化に係る意見書」) 表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について()内に記載した。

注2) (※)印で示した作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	国外 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)	0.02	0.03	○			<0.005, <0.005
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.03				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		0.03				
かぶ類の根		0.03				
かぶ類の葉		0.03				
西洋わさび		0.03				
クレソン		0.03				
はくさい		0.03				
キャベツ		0.03				
芽キャベツ		0.03				
ケール		0.03				
こまつな		0.03				
きょうな		0.03				
チンゲンサイ		0.03				
カリフラワー		0.03				
ブロッコリー		0.03				
その他のあぶらな科野菜		0.03				
ごぼう		0.03				
サルシフィー		0.03				
アーティチョーク		0.03				
チコリ		0.03				
エンダイブ		0.03				
しゅんぎく		0.03				
レタス(サラダ菜及びちしゃくを含む。)		0.03				
その他のきく科野菜		0.03				
たまねぎ		0.03				
ねぎ(リーキを含む。)		0.03				
にんにく		0.03				
にら		0.03				
アスパラガス		0.03				
わけぎ		0.03				
その他のゆり科野菜		0.03				
にんじん		0.03				
バースニップ		0.03				
バセリ		0.03				
セロリ		0.03				
みつば		0.03				
その他のせり科野菜	0.02	0.03	○			<0.005,<0.005(せり)
トマト		0.03				
ビーマン		0.03				
なす		0.03				
その他のなす科野菜		0.03				
きゅうり(ガーベルを含む。)		0.03				
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.03				
しろとうり		0.03				
その他のうり科野菜		0.03				
ほうれんそう		0.03				
たけのこ		0.03				
オクラ		0.03				
しょうが		0.03				
未成熟えんどう		0.03				
未成熟いんげん		0.03				
えだまめ		0.03				
マッシュルーム		0.03				
しいたけ		0.03				
その他のきのこ類		0.03				

農薬名

キノクラミン

(別紙2)

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他の野菜	0.02	0.03	○			<0.005, <0.005(れんこん)
その他のスパイス		0.03				
その他のハーブ		0.03				
魚介類	0.02		申			推:0.014

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。
「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

(別紙3)

キノクラミン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米(玄米をいう。)	0.02	3.3	1.7	2.1	3.6
その他のせり科野菜	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の野菜	0.02	0.3	0.1	0.2	0.3
魚介類	0.02	1.9	0.8	1.1	2.3
計		6.8	3.4	8.2	7.1
ADI比(%)		5.9	9.9	6.7	6.0

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 昭和43年 6月25日 初回農薬登録（水稻）
平成17年11月29日 残留農薬基準告示
平成22年 8月24日 農林水産省から厚生労働省へ基準値設定依頼（魚介類）
平成22年 9月24日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に
係る食品健康影響評価について要請
平成25年10月 7日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評
価について通知
平成26年 5月21日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成26年 5月23日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

石井 里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東 真	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野 泰雄	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斎藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋 美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鶴渕 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

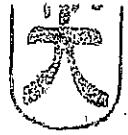
答申(案)

キノクラミン

食品名	残留基準値 ppm
米(玄米をいう。)	0.02
その他のせり科野菜 ^{注1)}	0.02
その他の野菜 ^{注2)}	0.02
魚介類	0.02

注1)「その他のせり科野菜」とは、せり科野菜のうち、にんじん、パースニップ、パセリ、セロリ、みつば、スペイス及びハーブ以外のものをいう。

注2)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょウガ、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スペイス及びハーブ以外のものをいう。

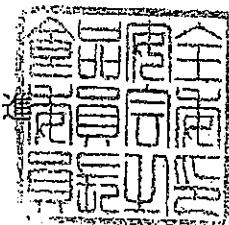


府食第831号
平成25年10月7日

厚生労働大臣

田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷



食品健康影響評価の結果について

平成22年9月24日付け厚生労働省発食安0924第1号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたキノクラミンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりです。食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

キノクラミンの一日摂取許容量を0.0021mg/kg体重/日と設定する。

別添

農薬評価書

キノクラミン

2013年10月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	5
 I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
 II. 安全性に係る試験の概要.....	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) 吸收.....	7
(2) 分布.....	8
(3) 代謝.....	9
(4) 排泄.....	10
2. 植物体内外運命試験.....	11
(1) イネ.....	11
(2) れんこん.....	12
3. 土壤中運命試験.....	12
(1) 土壤中運命試験.....	12
(2) 土壤吸着試験.....	15
4. 水中運命試験.....	15
(1) 加水分解試験①.....	15
(2) 加水分解試験②.....	15
(3) 水中光分解試験①.....	16
(4) 水中光分解試験② <参考資料>	16
5. 土壤残留試験.....	17
6. 作物等残留試験.....	17
(1) 作物残留試験.....	17
(2) 魚介類における最大推定残留量.....	18
7. 一般薬理試験.....	18

8. 急性毒性試験.....	20
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	20
10. 亜急性毒性試験.....	21
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①.....	21
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②.....	21
(3) 90日間亜急性毒性試験(ラット)③.....	22
(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)①.....	23
(5) 90日間亜急性毒性試験(マウス)②.....	23
(6) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	24
(7) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット).....	25
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	25
(1) 2年間慢性毒性試験(ラット)①.....	25
(2) 2年間慢性毒性試験(ラット)②.....	26
(3) 2年間慢性毒性試験(ラット)③ <参考資料>.....	26
(4) 2年間慢性毒性試験(イヌ).....	27
(5) 2年間発がん性試験(ラット).....	28
(6) 18か月間発がん性試験(マウス).....	29
12. 生殖発生毒性試験.....	30
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	30
(2) 発生毒性試験(ラット)①.....	31
(3) 発生毒性試験(ラット)②.....	31
(4) 発生毒性試験(ウサギ)①.....	32
(5) 発生毒性試験(ウサギ)②.....	32
13. 遺伝毒性試験.....	33
 III. 食品健康影響評価.....	34
・別紙1：代謝物/分解物略称	40
・別紙2：検査値等略称	41
・別紙3：作物残留試験成績	43
・参照	45

<審議の経緯>

1968年 6月 25日 初回農薬登録（水稻）
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
2010年 8月 24日 農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
2010年 9月 24日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0924第1号）
2010年 9月 27日 関係書類の接受（参照2~4）
2010年 9月 30日 第349回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年 10月 11日 第11回農薬専門調査会評価第四部会
2013年 5月 21日 追加資料受理（参照5~6）
2013年 6月 13日 第27回農薬専門調査会評価第四部会
2013年 7月 25日 第95回農薬専門調査会幹事会
2013年 8月 19日 第485回食品安全委員会（報告）
2013年 8月 20日 から9月18日まで 国民からの意見・情報の募集
2013年 10月 2日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年 10月 7日 第490回食品安全委員会（報告）
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで) 小泉直子（委員長）	(2011年6月30日まで) 小泉直子（委員長）	(2012年7月1日から) 熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畠江敬子	畠江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

* : 2009年7月9日から

* : 2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司

臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介 ^{*1}	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
三枝順三		

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人（座長）	三枝順三
西川秋佳（座長代理）	永田 清
赤池昭紀	長野嘉介
上路雅子	本間正充

松本清司
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩
相磯成敏	堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑（座長）	桑形麻樹子
松本清司（座長代理）	腰岡政二
泉 啓介	根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三（座長）	小野 敦
納屋聖人（座長代理）	佐々木有
浅野 哲	田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	代田眞理子
長野嘉介（座長代理）	玉井郁巳
川口博明	根本信雄

森田 健
山手丈至
與語靖洋

<第27回農薬専門調査会評価第四部会専門参考人名簿>

中塚敏夫

<第95回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

¹ 第11回農薬専門調査会評価第四部会に参考人として出席

要 約

ナフトキノン骨格を有する除草剤「キノクラミン」(CAS No. 2797-51-5)について、農薬抄録を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（イネ及びれんこん）、作物等残留、亜急性毒性（ラット、イヌ等）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、発がん性（ラット及びマウス）、2世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、キノクラミン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、尿路（上皮過形成）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた慢性毒性試験及び発がん性試験において、676 ppm 投与群の雌雄で膀胱移行上皮乳頭腫の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をキノクラミン（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間発がん性試験の0.21 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.0021 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：キノクラミン

英名：quinoclamine (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2-アミノ-3-クロロ-1,4-ナフトキノン

英名：2-amino-3-chloro-1,4-naphthoquinone

CAS (No. 2797-51-5)

和名：2-アミノ-3-クロロ-1,4-ナフタレンジオン

英名：2-amino-3-chloro-1,4-naphthalenedione

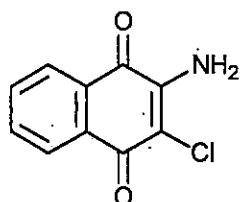
4. 分子式

$C_{10}H_6ClNO_2$

5. 分子量

207.61

6. 構造式



7. 開発の経緯

キノクラミンは、ユニロイヤル社（米国）によって開発されたナフトキノン化合物に属する除草剤であり、茎葉部に接触及び吸収され、光増感物質の蓄積による過酸化効果により、光合成反応を阻害することにより除草効果を示すものと考えられている。国内では1968年に初回農薬登録されており、海外ではEU諸国、韓国等、13か国で登録されている。今回、魚介類への基準値設定要請がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録(2012年)を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照6)

各種運命試験[II.1~4]は、キノクラミンのキノン環の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの(以下「[qui-¹⁴C]キノクラミン」という。)、ナフトキノンの2、3、5及び8位の炭素を¹⁴Cで標識したもの(以下「[nap-¹⁴C]キノクラミン」という。)を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能(質量放射能)からキノクラミンに換算した値(mg/kg又はμg/g)を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸收

① 血中濃度推移

SDラット(一群雌雄各4匹)に[nap-¹⁴C]キノクラミンを3mg/kg体重(以下[1.]において「低用量」という。)若しくは300mg/kg体重(以下[1.]において「高用量」という。)で単回経口投与し、又はSDラット(一群雄3匹)に[qui-¹⁴C]キノクラミンを50mg/kg体重で単回経口投与して血中濃度推移について検討された。

[qui-¹⁴C]キノクラミン投与群によるT_{max}は4時間であった。

[nap-¹⁴C]キノ克拉ミン投与による全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

低用量投与群雌でT_{max}が15分と急速に吸収されたが、高用量投与群では21時間と大幅に遅くなった。血漿中のT_{1/2}は低用量投与群では雌雄とも数時間であったが、全血中では30時間程度と遅くなり、この値は高用量投与群と同等であった。(参照6)

表1 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体		[nap- ¹⁴ C] キノクラミン			
投与量(mg/kg 体重)		3		300	
性別		雄	雌	雄	雌
全血	T _{max} (hr)	1.19	0.25	9.0	21.0
	C _{max} (μg/g)	0.610	1.25	45.6	51.2
	T _{1/2} (hr)	28.7	32.0	35.2	27.1
	AUC(hr · μg/g)	5.05	4.02	1,650	2,050
血漿	T _{max} (hr)	1.31	0.25	13.5	21.0
	C _{max} (μg/g)	1.48	2.30	55.7	82.6
	T _{1/2} (hr)	3.71	5.34	20.3	18.9
	AUC(hr · μg/g)	6.57	5.21	2,230	2,940

② 吸收率

胆汁中排泄試験[1. (4) ②]で得られた投与後 48 時間における尿、胆汁及びカーカス²⁾における残存放射能の合計から、キノクラミンの経口投与後の吸收率は少なくとも雄で 85.8%、雌で 82.6% と算出された。(参照 6)

(2) 分布

SD ラット(一群雌雄各 16 匹)に [nap-¹⁴C]キノクラミンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は低用量で 1 日 1 回 5 日間反復経口投与して、低用量投与群では投与 24 時間後まで、高用量投与群では投与 96 時間後まで経時的に臓器及び組織中放射能濃度を測定して体内分布が検討された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

組織内濃度推移はいずれの組織も血漿中の濃度変化に比例し、低用量投与群では 24 時間で、高用量投与群では 96 時間で 95%TAR 前後が組織及び臓器から消失し、蓄積傾向を示す組織はみられなかった。

低用量投与群の 24 時間後、高用量投与群の 96 時間後で組織内残留放射能濃度が血漿中濃度を超える組織は消化管以外では雌雄で膀胱、腎臓及び肝臓であり、低用量単回投与群では副腎における濃度が高めであったが、高用量投与群や反復投与群ではその傾向はみられなかった。

反復投与群における組織内残留放射能濃度は、T_{max}付近の雌の子宮を除き単回低用量投与群とほぼ同じ分布を示したが、24 時間後に血漿中濃度を超える組織は単回投与群より少なく、蓄積傾向を示す組織はみられなかった。(参照 6)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (μg/g)

	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 96 時間後 ^b
単回 経 口	3	雄	胃 (61.8)、膀胱 (14.3)、腎臓 (4.47)、消化管 (3.88)、膀胱尿 (1.24)、肝臓 (1.13)、血漿 (1.11)	副腎 (0.471)、消化管 (0.462)、胃 (0.392)、膀胱 (0.103)、カーカス (0.094)、腎臓 (0.092)、肝臓 (0.058)、前立腺 (0.014)、肺 (0.013)、血漿 (0.01)
		雌	胃 (102)、膀胱 (5.12)、腎臓 (3.57)、消化管 (1.85)、肝臓 (0.772)、血漿 (0.685)	消化管 (0.286)、胃 (0.243)、副腎 (0.216)、膀胱 (0.136)、カーカス (0.092)、腎臓 (0.069)、肝臓 (0.041)、卵巢 (0.011)、血漿 (0.009)
	300	雄	胃 (3,770)、消化管 (608)、腎臓 (305)、膀胱 (171)、血漿 (61.4)、肝臓 (38.9)、血液 (36.4)、膀胱尿 (29.1)、肺 (19.2)、心臓 (16.1)	腎臓 (95.5)、消化管 (11.2)、胃 (8.49)、肝臓 (8.09)、膀胱 (4.82)、カーカス (2.81)、血液 (2.16)、血漿 (2.02)、肺 (1.31)

^a 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという(以下同じ)。

	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 96 時間後 ^b
反復経口		雌	胃 (2,130)、消化管 (408)、腎臓 (175)、血漿 (74.6)、血液 (46.5)、肝臓 (36.7)、膀胱 (32.9)、肺 (26.2)、子宮 (24.4)、心臓 (21.8)、卵巣 (19.7)	消化管 (114)、腎臓 (104)、胃 (53.9)、肝臓 (16.0)、脾臓 (12.8)、血液 (9.60)、血漿 (9.49)、子宮 (8.46)、カーカス (8.24)、膀胱 (7.68)
		雄	胃 (129)、膀胱 (5.78)、腎臓 (4.77)、消化管 (3.37)、肝臓 (1.56)、前立腺 (1.36)、膀胱尿 (1.21)、血漿 (1.05)	膀胱 (0.491)、消化管 (0.434)、腎臓 (0.270)、胃 (0.232)、カーカス (0.103)、肝臓 (0.094)、血液 (0.036)、血漿 (0.031)
	3	雌	胃 (124)、腎臓 (8.51)、膀胱 (6.01)、消化管 (4.81)、子宮 (2.08)、肝臓 (1.88)、血漿 (1.62)	消化管 (0.709)、膀胱 (0.326)、腎臓 (0.301)、胃 (0.294)、カーカス (0.154)、肝臓 (0.126)、血漿 (0.04)

a : 低用量投与群では投与 0.25 時間後、高用量投与群では雄：投与 6 時間後、雌：投与 24 時間後

b : 低用量単回及び反復投与群では投与 24 時間後

(3) 代謝

排泄試験 [1. (4)①] で得られた尿及び糞、胆汁中排泄試験 [1. (4)②] で得られた胆汁を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中代謝物は表 3 に示されている。

未変化のキノクラミンは低用量投与群においては雌の尿及び胆汁中に、逆に高用量投与群においては雄の尿中に多くみられた。尿中の主要代謝物は雌雄とも硫酸抱合体 M であり、他の硫酸抱合体やグルクロン酸抱合体もみられた。

ラットにおける主要代謝経路は、①キノンの水酸基への還元②水酸基のグルクロン酸抱合及び硫酸抱合③アミノ基のアセチル化であり、抱合の位置や種類の違いの組み合わせにより複数の代謝物が生成された。また、還元を受けずにクロルの置換が起きたメルカプツール酸抱合体や加水分解体も生成された。(参照 6)

表 3 尿、糞及び胆汁における代謝物 (%TRR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料 採取時間	キノクラミン	代謝物
[nap- ¹⁴ C] キノクラ ミン	3	雄	尿 (0-48h)	2.49	M(10.9)、K(9.40)、L(7.00)、E(5.00)、N(2.76)
			胆汁 (0-48h)	5.94	L(3.84)、K(2.49)、N(1.12)、J(0.54)、M(0.46)、E(0.41)
		雌	尿 (0-48h)	9.66	M(8.03)、L(7.70)、E(4.94)、K(4.73)、N(3.49)
			胆汁 (0-48h)	9.38	L(4.49)、N(2.60)、K(2.12)、J(0.96)、M(0.51)

	300	雄	尿 (0-72h)	15.4	M(4.45)、E(4.32)、L(2.30)、K(1.52)、N(1.29)
		雌	尿 (0-96h)	7.29	M(5.18)、E(4.85)、L(4.40)、K(2.80)、N(2.25)
[qui- ¹⁴ C] キノクラ ミン	50	雄	尿 (0-24h)	21.1	E(6.8)、F(2.3)、C(1.7)、D(1.7)
			糞 (0-24h)	18.3	F(12.7)、C(7.4)、D(5.1)、B(3.9)、G(3.9)、E(2.4)
		雄	胆汁 (0-4h)	28.1	G(1.4)、B(0.9)

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[nap-¹⁴C]キノクラミンを低用量若しくは高用量で単回経口投与して、又は SD ラット（一群雄 3 匹）に[qui-¹⁴C]キノクラミンを 50 mg/kg 体重で単回経口投与して尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

単回経口投与後の排泄は雌雄で顕著な差がなく、低用量投与群及び[qui-¹⁴C]キノクラミン投与群では 24 時間で 86.3～93.0%TAR と速やかであり、主要排出経路は尿中であった。高用量投与群では低用量投与群より遅れたが 48 時間で 65.9～83.3%TAR が排出され、主要排出経路は尿糞中であった。投与後 168 時間で両用量投与群とも 90%TAR 以上が尿糞中に排泄された。呼気への排泄は認められなかった。（参照 6）

表 4 投与後 168 時間ににおける尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[nap- ¹⁴ C]キノクラミン			[qui- ¹⁴ C]キノクラミン
投与量 (mg/kg 体重)	3		300	50
性別	雄	雌	雄	雌
尿	61.8	63.8	49.0	47.2
糞	23.2	15.6	34.4	38.3
ケージ洗浄液	8.51	11.9	7.78	3.83
カーカス	1.04	2.41	0.45	0.65
総回収率	94.7	94.0	92.6	90.6
				95.1

注：呼気への排泄は予備試験（168 時間）の結果検出されなかつたので省略された。

—：測定されず

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[nap-¹⁴C]キノクラミンを低用量で単回経口投与して、又は SD ラット（一群雄 3 匹）に[qui-¹⁴C]

キノクラミンを 50 mg/kg 体重で単回経口投与して胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 48 時間ににおける胆汁中排泄率は、雌雄間にほとんど差がなく [nap-¹⁴C] キノクラミン投与群で 20%～25%TAR、[qui-¹⁴C] キノクラミン投与群で約 40%TAR であった。[qui-¹⁴C] キノクラミン投与群では、胆管カニューレを施さない尿・糞中排泄試験に比べ、胆汁排泄試験で尿中排泄が低下する傾向がみられるところから、胆汁排泄の一部は腸肝循環を受けているものと考えられた。（参照 6）

表 5 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[nap- ¹⁴ C] キノクラミン	[qui- ¹⁴ C] キノクラミン
投与量 (mg/kg 体重)	3	50
性別	雄	雌
胆汁	20.3	25.3
尿	63.6	54.2
糞	4.13	4.71
ケージ洗浄液	1.67	8.34
カーカス	1.95	3.11

—：記載なし

2. 植物体体内運命試験

(1) イネ

イネ（品種：日本晴）根部及び茎基部を [qui-¹⁴C] キノクラミン 10 mg/L の水耕液に 2 日間浸し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の主要残留代謝物は表 6 に示されている。

オートラジオグラム（5 日間）による標識化合物の分布状態から、キノクラミンは根部から吸収されて茎葉部へ移行すると考えられた。標識化合物の分布には浸漬深度による差がなく、遮光による影響もみられなかった。放射能はイネ全体に移行し、中でも葉身の先端部で高い値が認められた。

代謝は速く、キノクラミンは 2 日後に根部で 48.0%TRR、茎葉部で 27.0%TRR まで減少した。茎葉部では代謝物 G（ジヒドロキシナフタレン）が 36.9%TRR 生成したが、その他根部、茎葉部とともに認められた数種の加水分解体はいずれも 10%TRR 未満であった。（参照 6）

表 6 イネの茎葉及び根部における主要残留代謝物 (%TRR)

試料	キノクラミン	B	C	D	E	F	G	合計
茎葉	27.0	0.8	2.2	3.3	5.7	9.1	36.9	85.0
根	48.0	1.7	2.9	1.6	1.2	2.1	1.3	58.8

(2) れんこん

れんこん（品種名不明）に、[nap-¹⁴C]キノクラミンを 2,700 g ai/ha で 2 葉期から約 1 か月間隔で 3 回水面処理し、最終処理 28（中間収穫期）及び 75（最終収穫期）日後に葉、最終処理 44 日後に種子、最終処理 146 日後に地下茎及び乾燥葉をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

れんこん葉、種子及び地下茎における残留放射能濃度は表 7 に示されている。

葉では約 60%TRR が溶媒抽出された。抽出物中に未変化のキノクラミンは検出されず、数種の未知物質（いずれも 7%TRR 未満）が検出された。抽出残渣は酸、塩基に可溶な画分及び残渣に分けられたがいずれも混合物（各画分の放射能は 11.2%TRR 未満）であり、同定可能な代謝物は存在しなかった。

地下茎部の主要放射能残留物はフタル酸 H (3.2%TRR) であり、未変化のキノクラミンは検出されなかった。地下茎部（皮を除く。）で極性物質が 17.2%TRR 検出されたが、12 成分の混合物であり、いずれも 3.4%TRR 以下であった。未同定物質はいずれも 2%TRR 未満であった。地下茎部抽出残渣を酸、塩基処理したところ 6.0N 塩酸処理により 35.4%TRR が抽出されたが、同定された代謝物は存在しなかった。

キノクラミンのれんこんでの主要代謝経路はキノン部分の分解によるフタル酸 H の形成であった。キノクラミンは広範囲に代謝され、少量多種の代謝物を形成し、その後結合残留物として取り込まれると考えられた。（参照 6）

表 7 れんこん葉、種子及び地下茎における残留放射能濃度

試 料	処理後日数 (日)	燃焼分析の結果 (mg/kg)	抽出法による結果 (mg/kg)
中間収穫期葉部	28	1.78	1.97
最終収穫期葉部	75	2.35	2.44
種子	44	7.06	N/A
地下茎部	146	0.996	1.19

N/A：試料の採取量が少なかったため、適用なし。

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中運命試験

① 滞水土壌

沖積・壤土（埼玉）に[qui-¹⁴C]キノクラミンを約 1 mg/kg となるように添加し、1 cm 程度の滞水状態で 30 日間 28°C でインキュベートして土壌中運命試験が実施された。

キノクラミンは滞水土壌中において経時的に減少し、処理 30 日後には 42%TAR が分解した。¹⁴CO₂は経時的に増加し、30 日間に約 6%TAR が排出された。分解速度には遮光による影響はみられなかった。

主要分解物はE(3.0%TAR)、F(10.7%TAR)及びG(4.6%TAR)で、これらは土壤中微生物によって分解生成されたものと考えられた。(参照6)

② 好気性土壤

砂土、壤土、腐植質砂土及び砂壤土(詳細不明)に最大容水量の40%の水を加え、[nap-¹⁴C]キノクラミンを3mg/kgとなるように添加し、好気的条件下、20±2°Cでインキュベートし、処理7、14、35、78、100及び129日後に採取して好気的土壤中運命試験が実施された。

好気的土壤における放射能分布は表8に示されている。

好気的条件下において、メタノール抽出可能な残留放射能は経時的に減少した。抽出物中の大部分は未変化のキノクラミンであった。

キノクラミンは、砂土及び壤土では処理100日後に36~43%TARが¹⁴CO₂として排出され、34~44%TARが土壤結合残留物へ変化した。ほかにC及びGが僅かに(1%TAR)みられた。

好気性条件下における半減期は砂土で28日、砂壤土で20日(以上、1次反応)、壤土で28日、腐植質砂土で25日(以上、1.5次反応)であった。(参照6)

表8 好気的土壤における放射能分布(%TAR)

		経過日数	0	7	14	35	78	100	129
砂土	抽出物 ^a	キノクラミン	96	78	62	33	12	8	-
		C	1	2	2	1	1	1	-
		G	1	1	<1	1	<1	1	-
		抽出総放射能	98.5	80.8	65.6	37.1	14.8	11.6	-
	発生気体	¹⁴ CO ₂	-	5.8	7.2	26.6	38.4	43.4	-
	抽出残渣	土壤結合 残留物	4.2	18.9	26.5	34.0	37.8	34.1	-
		総残留放射能	104	106	100	100	95.0	93.0	-
壤土	抽出物 ^a	キノクラミン	94	68	60	41	17	16	10
		C	2	2	2	1	1	1	-
		G	1	1	1	<1	<1	1	-
		抽出総放射能	99.3	75.4	66.4	43.6	22.2	19.2	13.2
	発生気体	¹⁴ CO ₂	-	3.1	6.8	16.4	27.3	35.9	-
	抽出残渣	土壤結合 残留物	6.3	23.2	29.6	40.0	43.6	43.5	-
		総残留放射能	106	102	103	100	93.9	99.2	-
腐植質 砂土	抽出物 ^a	キノクラミン	94	80	70	43	18	14	10
		抽出総放射能	100	86.1	75.7	48.2	21.8	16.2	13.1
砂壤土	抽出物 ^a	キノクラミン	94	72	80	24	7	3	-
		抽出総放射能	101	76.3	64.8	26.4	8.6	4.8	-

-: 試験を実施せず

a: 抽出物とはメタノール抽出より得られた放射能量

③ 嫌気性土壤

砂壟土（ドイツ）に[nap-¹⁴C]キノクラミンを3 cm の湛水状態で 3.78 mg/kg となるように水面処理し、嫌気的条件下、窒素ガスを連続通気下 20°C 暗所でインキュベートし、処理 1、3、7、14、30、59 及び 120 日後に採取して嫌気的土壤中運命試験が実施された。

嫌気的土壤における放射能分布は表 9 に、非抽出物放射能の腐植質における分布については表 10 に示されている。

嫌気的条件下において残留放射能は水相での減少に伴い土壤で経時的に増加した。土壤に移行したキノクラミンは急速に結合残留物へと変化し、14 日後に 58.1%TAR、120 日後には 80%TAR 以上が結合残留物となり、その大部分がフミン質であった。水相及び土壤中の溶媒抽出物の大部分は未変化のキノクラミンであり、土壤中では 3 日後に最大に達した (21%TAR) 後、低下して 30 日後には 0.5%TAR になった。水相及び土壤から検出された主要分解物は D (水相及び土壤を合わせて、最大 14.5%TAR) 及び G (水相及び土壤を合わせて、最大 6.0%TAR) 等であり、アルカリ水溶液に吸収される揮発性物質も僅かに (0.7%TAR 以下) 検出された。

キノクラミンの推定半減期は 4 日であった。（参照 6）

表 9 嫌気的土壤における放射能分布 (%TAR)

	処理後日数	0	1	3	7	14	30	59	120
水相	キノクラミン	98.7	76.5	48.1	14.2	3.1	0.9	0.1	0.1
	B	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.2	0.1
	C	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.1	0.1
	D	ND	ND	3.0	7.4	7.2	4.0	0.2	0.4
	E	ND	0.2						
	G	ND	ND	ND	2.6	3.1	1.0	ND	ND
	総残留放射能	100	77.3	52.4	24.9	13.6	6.9	4.6	4.6
土壤相	キノクラミン	N/A	10.7	21.0	10.1	8.1	0.5	1.7	1.0
	B	N/A	0.1	0.3	ND	0.9	0.2	0.8	0.5
	C	N/A	ND	ND	ND	1.3	ND	1.7	1.4
	D	N/A	0.5	2.8	6.0	7.3	2.3	8.1	3.5
	E	N/A	ND	ND	ND	ND	0.2	ND	ND
	G	N/A	0.2	1.3	2.8	2.9	0.3	0.2	1.0
	非抽出物	0.2	8.3	19.6	46.0	58.1	77.9	72.7	80.1
	総残留放射能	0.9	21	49	71.4	83.8	88.8	91.6	95.3
NaOH 吸着性揮発性物質		N/A	ND	0.1	0.3	0.3	0.4	0.3	0.7

ND : 検出されず

N/A : 分析を実施せず

表 10 非抽出物放射能の腐植質における分布 (%TAR)

処理後日数(日)	フルボ酸	フミン酸	フミン質	合計
14	4.5	2.7	50.9	58.1
59	5.2	3.3	64.2	72.7
120	5.4	3.7	71.0	80.1

(2) 土壌吸着試験

キノクラミンを用いて、6種類の国内土壤〔壤土（1種、詳細不明）、軽埴土（3種、詳細不明）、重埴土（茨城）及び砂壤土（宮崎）〕における土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 20.7~88.0、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 1,180~4,050 であった。（参照 6）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

pH4（フタル酸緩衝液）、pH7（トリス・マレイン酸緩衝液）及び pH9（ホウ酸緩衝液）の各種滅菌緩衝液に [^{14}C]キノクラミンを 7 mg/L となるように添加した後、50、62 又は 74°C 嫌気的条件下で、暗所でインキュベートして加水分解試験が実施された。

各緩衝液中における分解物は表 11 に示されている。

分解速度は pH に依存しており pH4 では分解が遅かったため、半減期を求めることができなかった。

キノクラミンの半減期は、pH7 (50°C) で 116.0 日、pH9 では 50°C で 9 日、62°C で 63 時間、74°C で 18 時間であった。この結果から、20°Cにおける半減期は pH9 で 360 日と推定された。（参照 6）

表 11 各緩衝液中における分解物 (%TAR)

pH	4	7	9					
処理後経過日数(日)	2.4 ^a	5	2.4 ^a	5	2.4 ^a	5	9	14
[^{14}C]キノクラミン	98.3	99.2	97.6	94.7	97.7	66.5	49.1	33.5
キノクラ ミン	B	ND	ND	ND	2.5	0.9	30.6	49.3
合計	98.3	99.2	97.6	97.2	98.6	97.1	98.4	95.2

a : 時間単位

ND : 検出されず

(2) 加水分解試験②

pH1.2（塩酸緩衝液）、pH4（リン酸緩衝液）、pH7（リン酸緩衝液）及び pH9（ホウ酸緩衝液）の各種緩衝液において、キノクラミンを添加し 50°C 条件下で、

pH7 及び pH9 緩衝液については更に 60、70 及び 80°C 条件下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

50°Cにおける推定半減期は pH1.2 及び pH4 で 1 年以上、計算により求めた 25°Cにおける推定半減期は pH7 で 767 日、pH9 で 147 日であった。分解速度は pH 及び温度に依存し、どちらも高くなるにつれて速くなつた。（参照 6）

(3) 水中光分解試験①

滅菌自然水 [池水（米国）] 及び pH5 の滅菌緩衝液 (0.05 M 酢酸-酢酸ナトリウム) に、[nap-¹⁴C]キノクラミンをそれぞれ 4.02 及び 4.16 mg/L となるように添加した後、25±2°Cで 11 日間キセノンランプ（光強度：23.7 W/m²、波長：300~400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

光分解における放射能分布は表 12 に示されている。

キノクラミンは光照射下で速やかに減衰し、11 日後には滅菌自然水で 50.4%TAR、pH5 緩衝液で 55.7%TAR であった。分解物として同定されたのは H 及び I の 2 種類のみであり、ほかに 7 種の未知物質が検出されたが、最大で 5.7%TAR であった。遮光対照区ではキノクラミンは分解されず、11 日後においても 98.9~101%TAR が残存した。

キノクラミンの推定半減期は約 12~14 日、東京の春季太陽光換算で約 37~43 日であった。光分解により最終的に CO₂ に分解されると考えられた。（参照 6）

表 12 光分解における放射能分布 (%TAR)

試験水	照射日数	0	1	3	4	7	9	11
自然水 (pH6.5)	キノクラミン	100	94.9	87.3	79.3	71.3	63.6	50.4
	H	ND	0.8	1.7	2.8	4.4	4.4	6.3
	I	ND	1.8	5.0	9.3	13.2	14.8	19.5
	¹⁴ CO ₂	—	—	—	—	1.2	1.8	2.4
	合計	100	97.5	94.0	91.4	90.1	84.6	78.6
pH5 緩衝液	キノクラミン	98.4	92.6	80.1	76.9	64.2	65.0	55.7
	H	ND	1.7	5.0	7.1	9.2	10.5	10.8
	I	ND	2.6	8.0	9.0	16.7	13.7	18.3
	¹⁴ CO ₂	—	—	—	—	—	—	—
	合計	98.4	96.9	93.1	93.0	90.1	89.2	84.8

ND : 検出されず

— : 試験を実施せず

(4) 水中光分解試験② <参考資料³>

キノクラミンを田面水及び滅菌蒸留水に溶解し、キセノンランプ（光強度：320 W/m²、波長：290~2,000 nm 及び光強度：22.7 W/m²、波長：290~400 nm）

³ 詳細不明のため参考資料とした。

を照射して水中光分解試験が実施された。

推定半減期は田面水で 31 日、滅菌蒸留水で 60 日であった。(参照 6)

5. 土壤残留試験

埴壌土(詳細不明)、粘土腐植型・黒色土壤(青森)、火山灰・軽埴土、洪積層・埴壌土(大阪)、洪積火山灰・埴壌土(詳細不明)及び洪積層・壤土(福岡)を用いて、キノクラミン又は分解物 D 及び F を分析対象化合物とした土壤残留試験(容器内及び圃場)が実施された。推定半減期は表 13 に示されている。(参照 6)

表 13 土壤残留試験成績

試験	濃度*	土壤	推定半減期(日)	
			キノクラミン	キソクラミン+D
容器内試験	3.6 mg/kg ^G	埴壌土	室内光 8	
			暗室 10	
	4 mg/kg ^G	火山灰・軽埴土	1~3	2~4**
		洪積層・埴壌土	2~3	3~5**
圃場試験	5 mg/kg ^{WP}	火山灰・軽埴土	12	12
		洪積層・壤土	15	15
	3,600 g ai/ha ^G	粘土腐植型・黒色土壤	8	
		埴壌土	5	
		火山灰・軽埴土	2~3	2~5**
		洪積層・埴壌土	1~2	1~2**
	5,000 g ai/ha ^{WP}	洪積火山灰・埴壌土	20	20
		洪積層・壤土	11	11

* : 剤型は G : 粒剤、 WP : 水和剤が使用された。

** : 分析結果はキノクラミン+D+F としての半減期

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻、せり、れんこん等を用い、キノクラミンを分析対象化合物とした作物残留試験が国内で実施された。また一部の作物について代謝物 G(ジヒドロキシナフタレン)が分析された。

結果は別紙 3 に示されている。想定される使用方法の範囲内において、キノクラミンの残留値は全て検出限界以下であった。代謝物 G も全て検出限界以下であった。(参照 6)

(2) 魚介類における最大推定残留量

キノクラミンの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度(水産 PEC) 及び生物濃縮係数(BCF)を基に、魚介類における最大推定残留量が算出された。

キノクラミンの水産 PEC は $0.51 \mu\text{g}/\text{L}$ 、BCF は 5.5、魚介類における最大推定残留量は $0.014 \text{ mg}/\text{kg}$ であった。(参照 4)

7. 一般薬理試験

キノクラミンのラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 14 に示されている。(参照 6)

表 14 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 5	0、100、300、 1,000 (経口) ^a	—	100	中枢神經抑制による自発運動、警戒動作、驚愕反射、接触反応の低下、無関心、静穏
誘発痙攣 (レプタゾール痙攣時間)	ICR マウス	雄 6	0、100、300、 1,000 (経口) ^a	300	1,000	1,000 mg/kg 体重で強直痙攣発現時間の短縮 100 mg/kg 体重以上で死亡例
ヘキソバルビタール 誘発麻酔時間	ICR マウス	雄 6	0、100、300、 1,000 (経口) ^a	100	300	300 mg/kg 体重以上で睡眠時間の延長
痛覚反応	ICR マウス	雄 6	0、100、300、 1,000 (経口) ^a	300	1,000	1,000 mg/kg 体重で軽度な鉗子脱着時間の延長
体温に対する作用	ICR マウス	雄 6	0、100、300、 1,000 (経口) ^a	100	300	300 mg/kg 体重以上で体温の低下傾向

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
体性神経系	局所麻酔	Hartley モルモット	雄 6	0、1、3、10% (皮内) ^a	10%	—	作用なし
自律神経系	摘出子宮 運動性	SD ラット	雌 5	0、0.01、0.1、1 mg/mL (<i>in vitro</i>) ^b	—	0.01 mg/mL	単独作用なし 0.01 mg/mL 以上で ACh、 5-ヒドロキシ トリプタミン 収縮の抑制
	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 7	0、0.01、0.1、1 mg/mL (<i>in vitro</i>) ^b	—	0.01 mg/mL	単独作用なし 0.01 mg/mL 以上で ACh、 His、5-ヒドロ キシトリプタ ミン及び塩化 バリウム作用 の抑制
消化器系	炭末 輸送能	SD ラット	雄 10	0、100、300、 1,000 (経口) ^a	1,000	—	影響なし
水及び電解質代謝	尿排泄	SD ラット	雄 5	0、100、300、 1,000 (経口) ^a	100	300	300 mg/kg 体 重以上で 塩素 及びカルシウ ム排泄量の極 めて軽度の増 加
血液	血液凝固	SD ラット	雄 6	0、100、300、 1,000 (経口) ^a	1,000	—	作用なし
	溶血	NZW ウサギ	雄 2	1 mg/mL	—	1 mg/mL	1 mg/mL で 軽度な溶血作 用

注) 溶媒は、a : 0.1%CMC 懸濁液、b : DMSO を使用した。

— : 最大無作用量又は最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

キノクラミン原体のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 15 に示されている。(参照 6)

表 15 急性毒性試験概要(原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット ^a 雌雄各 10 匹	1,360	1,600	症状: 記載なし 雌雄: 730 mg/kg 体重以上で死亡例
	Wistar ラット ^c 雌雄各 3 匹 ^b	>500	200~500	軟便又は下痢、流涎、嗜眠、立毛、腹臥位、衰弱、呼吸困難、眼瞼閉鎖 雌雄: 500 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス ^a 雌雄各 10 匹	1,350	1,260	症状: 記載なし 雄: 710 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 810 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Wistar ラット ^d 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	Wistar ラット ^e 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	体重低下及び体重増加抑制、投与部位皮膚に弱い紅斑 死亡例なし
	dd マウス ^d 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
腹腔内 ^d	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	315	375	自発運動量の低下、呼吸数増加、眼瞼下垂、流涙、粗毛、尿失禁、腹水 (死亡例)、腸の充血(死亡例) 雄: 192 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 250 mg/kg 体重以上で死亡例
	dd マウス 雌雄各 10 匹	412	375	自発運動量の低下、呼吸数増加、全身衰弱傾向(死亡例)、粗毛、尿失禁、間代性痙攣(死亡例)、腸の充血(死亡例) 雌雄: 250 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		異常姿勢、異常呼吸、ケージ網への鼻擦り行動、眼瞼閉鎖、眼の混濁、流涎、陰茎炎症 死亡例なし

^a: 0.2% Tween 80 懸濁液 ^b: 2,000 mg/kg 雌 3 匹 ^c: 1% CMC 懸濁液 ^d: 0.1% ヒドロキシエチルセルロース懸濁液 ^e: 粉状検体

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施され、軽度の眼刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験(開放経皮試験法及びMaximization 法)が実施され、開放経皮試験法では陰性、Maximization 法では陽性であった。

(参照 6)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200 及び 1,000 ppm；平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群 (ppm)	50	200	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄 3	14	62
	雌 3	13	65

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において 200 ppm 以上投与群の雌雄で脾ヘモジデリン沈着等がみられたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雌雄 3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 6）

表 17 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・肝、脾及び腎絶対及び比重量 ⁴ 増加	・体重增加抑制 ・Ht の低下 ・脾絶対及び比重量増加
200 ppm 以上	・脾ヘモジデリン沈着 ・腎尿細管硝子滴変性	・脾ヘモジデリン沈着 ・腎尿細管混濁腫脹
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、60、300 及び 1,500 ppm；平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群 (ppm)	60	300	1,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄 4	21	114
	雌 5	23	118

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で Ht 及び Hb の低下等、雌で体重增加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm（雄 4 mg/kg 体重/日、雌 5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 6）

⁴ 体重比重量のことを比重量という（以下同じ）

表 19 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・RBC 低下 ・(分節核、あるいは分葉核) 好中球比率增加 ・TP, AST 増加 ・脾及び頸下腺絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht, Hb 低下、WBC 増加 ・AST 増加 ・脾絶対及び比重量増加
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht, Hb の低下 ・ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・RBC 低下 ・TP 増加
60 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）③

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0, 50, 200 及び 800 ppm；平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験（ラット）③の平均検体摂取量

投与群 (ppm)	50	200	800
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄 3.9	15.2	61.2
	雌 4.8	19.1	78.1

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄で脾絶対及び比重量増加等、50 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm (3.9 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm 未満 (4.8 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。（参照 6）

表 21 90 日間亜急性毒性試験（ラット）③で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・Hb, Ht 低下、網状赤血球数増加 ・AST 増加、TP 及びカルシウム低下 ・脾うつ血 ・脾髄外造血亢進 ・脾色素沈着増加 ・肝洞様毛細血管細胞色素沈着 ・限局性腎症 ・胸腺萎縮(2 例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・MCV, MCH 増加 ・脾うつ血 ・脾髄外造血亢進 ・腎色素沈着増加 ・限局性腎症 ・胸腺萎縮(5 例)

200 ppm 以上	・RBC の低下、網状赤血球率増加 及び APTT 延長 ・脾絶対及び比重量増加 ・腎尿細管硝子滴変性	・摂餌量低下 ・Hb、RBC 及び Ht 低下、網状赤血球率、網状赤血球数増加 ・骨髓塗抹における好酸球及び総骨髓造血細胞の減少 ・脾色素沈着増加 ・肝洞様毛細血管細胞色素沈着
50 ppm 以上	50 ppm で毒性所見なし	・体重增加抑制 ・胸腺絶対及び比重量低下

：有意差はなかったが投与の影響と判断した。

(4) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）①

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性毒性試験（マウス）①の平均検体摂取量

投与群 (ppm)	50	200	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄 7	28	148
	雌 7	30	151

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において 200 ppm 以上投与群の雌雄で脾ヘモジデリン沈着等がみられたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雌雄 7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 6）

表 23 90 日間亜急性毒性試験（マウス）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・脾、腎及び副腎絶対及び比重量増加	・脾絶対及び比重量増加 ・肝ヘモジデリン沈着
200 ppm 以上	・精巣絶対及び比重量増加 ・肝及び脾ヘモジデリン沈着	・体重增加抑制 ・Neu 増加 ・脾ヘモジデリン沈着
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②の平均検体摂取量

投与群 (ppm)	50	200	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄 8	33	179
	雌 12	46	187

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において 1,000 ppm 投与群の雄及び 200 ppm 以上投与群の雌で Ht の低下等がみられたので、無毒性量は雄で 200 ppm (33 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (12 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 6）

表 25 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・Ht 低下、WBC 増加 ・ALP 増加 ・肝及び脾絶対及び比重量増加	・桿状核好中球及び分節核好中球の増加、Lym 低下 ・AST 増加 ・心及び腎絶対及び比重量増加
200 ppm 以上	200 ppm 以下	・Ht 低下
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 病理組織学的所見は統計検定が実施されていない。

(6) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において 10 mg/kg 体重投与群の雌雄で肝類洞細胞内色素沈着等がみられたので、無毒性量は雌雄とも 3 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 6）

表 26 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制 ・Hb 及び Ht 低下、MCV 及び血小板容積増加 ・脾髄外造血亢進 [§] (2 例) ・胆管増生 [§] (3 例) ・腎リポフスチン沈着 [§] (2 例) ・膀胱移行上皮過形成 [§] (2 例) ・膀胱動脈炎 [§] (1 例) ・脾うつ血 [§] (2 例)	・摂餌量低下 [§] ・Hb 及び Ht 低下、網状赤血球数、MCV 及び血小板容積増加 ・脾髄外造血亢進 [§] (1 例) ・脾うつ血 [§] (4 例) ・胆管増生 [§] (1 例) ・腎リポフスチン沈着 [§] (2 例) ・膀胱移行上皮過形成 (4 例)
10 mg/kg 体重/日以上	・摂餌量低下 [§] ・RBC 及び MCHC 低下 ・網状赤血球数及び網状赤血球率増加	・体重増加抑制 ・RBC 及び MCHC の低下 ・網状赤血球率増加 ・骨髄造血亢進

	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺上皮小体絶対及び比重量増加 ・骨髓造血亢進 ・肝類洞細胞内色素沈着[§] (3例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝類洞細胞内色素沈着[§] (3例) ・膀胱炎[§] (1例)
3 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]: 統計学的有意差はなかったが投与の影響と判断した。

(7) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット(一群雌雄各 5 匹)を用いた経皮(原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 2%MC 水溶液、半閉塞貼付 6 時間/日)投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、雄ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められず、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で塗布部位皮膚の表皮肥厚/角化亢進がみられたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日、雌で 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 6)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 2年間慢性毒性試験 (ラット) ①

SD ラット(一群雌雄各 30 匹)を用いた混餌(原体: 0、1、5、25、125 及び 500 ppm: 平均検体摂取量は表 27 参照)投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 27 2 年間慢性毒性試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群 (ppm)	1	5	25	125	500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄 0.046	0.22	1.2	5.7	23
	雌 0.057	0.28	1.4	7.3	29

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において 500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等がみられたので、無毒性量は雌雄とも 125 ppm (雄: 5.7 mg/kg 体重/日、雌: 7.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 6)

表 28 2 年間慢性毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・Neu 比率増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・RBC 及び Ht 低下 ・Neu 比率増加及び Lym 比率低下
125 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性試験(ラット)②

SD ラット(一群雌雄各 50 匹)を用いた混餌(原体: 0、4、52 及び 676 ppm: 平均検体摂取量は表 29 参照)投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 29 2 年間慢性毒性試験(ラット)②の平均検体摂取量

投与群 (ppm)	4	52	676	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.21	2.89	38.3
	雌	0.28	3.72	51.5

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

検体投与に関連する腫瘍性病変として 676 ppm 投与群の雌雄で膀胱移行上皮乳頭腫の増加(対照群雄: 0/50 例、雌: 0/50 例に対して、雄: 2/50 例、雌: 3/50 例)が認められた。

本試験において、676 ppm 投与群の雌雄で尿路系上皮過形成(腎孟又は腎乳頭上皮、尿管上皮及び膀胱移行上皮)等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 52 ppm(雄: 2.89 mg/kg 体重/日、雌: 3.72 mg/kg 体重/日)であると考えられた。

(参照 6)

表 30 2 年間慢性毒性試験(ラット)②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
676 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂食量低下[§] ・Hb、RBC 及び Ht の低下 ・尿量増加及び比重の低下[§] ・膀胱漿膜橙色化 ・胃腺部粘膜の肥厚 ・尿管上皮過形成 ・腎孟/腎乳頭上皮過形成 ・膀胱移行上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂食量低下[§] ・食餌効率の低下[§] ・Hb、RBC 及び Ht の低下 ・尿量増加及び比重の低下[§] ・膀胱漿膜橙色化 ・尿管上皮過形成 ・脾ヘモジデリン沈着 ・腎孟/腎乳頭上皮過形成 ・膀胱移行上皮過形成
52 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]: 有意差はなかったが投与の影響と判断した。

(3) 2 年間慢性毒性試験(ラット)③ <参考資料⁵>

SD ラット(一群雄各 30 匹)を用いた混餌(原体: 0、1、25 及び 500 ppm)投与による 2 年間慢性毒性試験(21か月)が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかつた。(参照 6)

⁵ 肺炎による死亡例が対照群を含めた全群で多く認められているため参考資料とした。

(4) 2年間慢性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いた混餌(原体:0、2、10、50、250及び1,000 ppm:平均検体摂取量は表31参照)投与による2年間慢性毒性試験が実施された。

表31 2年間慢性毒性試験(イヌ)の平均検体摂取量

投与群(ppm)	2	10	50	250	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.059	0.31	1.4	6.7
	雌	0.054	0.30	1.3	6.6
					31

各投与群で認められた毒性所見は表32に示されている。

本試験において、50 ppm以上投与群の雌雄でASTの増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも10 ppm(雄:0.31 mg/kg 体重/日、雌:0.30 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参考6)

表32 2年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・ALT、ALP、T.Bil の増加 ・精巣及び胸腺絶対及び比重量低下 ・肺コレステリン沈着§ ・限局性肺炎§ ・脾臓外造血、うつ血§ ・胸腺微小囊胞 ・肝マクロファージ色素沈着§ ・肝細胆管内結石§ ・腎炎(瘢痕)、尿細管拡張、尿細管の囊胞化§ ・精子形成減退、精巣萎縮、非化膿性精巣炎§ ・胆囊上皮過形成、乳頭閉塞§ 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・PLT の増加 ・好中球比率の高値 ・ALT 及び T.Bil の増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・肺コレステリン沈着§ ・肺限局性泡沫細胞集簇巣§ ・脾うつ血、マクロファージ色素沈着§ ・肝細胆管内結石§ ・腎炎(瘢痕)、尿細管の囊胞化§ ・胆囊上皮過形成、乳頭閉塞§ ・卵巣周期性低下§
250 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> ・PLT の増加 ・胆管増生§ ・肝クッパー星細胞、肝細胞色素沈着§ ・肝門脈周囲線維化§ ・副腎皮質細胞空胞変性§ ・肺限局性泡沫細胞集簇巣§ 	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb 及び Ht の低下、PLT の増加 ・ALP、BSP 残存率の増加 ・副腎皮質細胞空胞変性§ ・脾臓外造血§ ・胆管増生§ ・肝門脈周囲線維化§ ・肝類洞拡張§ ・肝クッパー星細胞及び肝細胞色素沈着§

50 ppm 以上	・RBC、Hb 及び Ht の低下 ・AST の増加 ・膀胱粘膜細胞色素沈着 [§]	・AST の増加 ・肝マクロファージ色素沈着 [§] ・肝細胆管内結石 [§] ・膀胱粘膜細胞色素沈着 [§]
10 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：有意差は見られないが投与の影響と判断した。

(5) 2年間発がん性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、4、52 及び 676 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 33 2 年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)	4	52	676
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄 0.21	2.82	37.6
	雌 0.28	3.65	49.4

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に、膀胱移行上皮乳頭腫の発生頻度は表 35 に示されている。

検体投与に関連する腫瘍性病変として 676 ppm 投与群の雌雄で膀胱移行上皮乳頭腫の増加が認められた。

本試験において、4 及び 52 ppm 投与群では全臓器を対象とした病理組織学的検査は実施されていないが、本剤の標的臓器であると考えられる肺、肝臓、腎臓、膀胱及び肉眼所見の異常部位は検査対象とされていたことから、食品安全委員会は一般毒性に対する無毒性量を設定することは可能であると判断した。

本試験において 52 ppm 以上投与群の雌雄で腎孟上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 4 ppm（雄：0.21 mg/kg 体重/日、雌：0.28 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 6）

表 34 2 年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
676 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量低下[§] ・好酸球比率低下 ・膀胱漿膜橙色化 ・胃慢性炎症[§] (2/30 例) ・腎乳頭壞死 ・腎乳頭限局性壞死 ・肺血管周囲リンパ球増加 ・尿管上皮過形成 ・尿道上皮過形成[§] ・膀胱上皮過形成 ・脾臓萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量低下[§] ・食餌効率の低下[§] ・リンパ球比率の増加 ・膀胱漿膜橙色化 ・胃慢性炎症[§] (2/38 例) ・脾臓萎縮 ・尿道上皮過形成[§] ・膀胱上皮過形成 ・肺動脈石灰化[§]

52 ppm 以上	・腎孟上皮過形成 ・肺動脈石灰化	・好中球比率の低下 ・腎孟上皮過形成 ・尿管上皮過形成
4 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差はなかったが投与の影響と判断した。

表 35 膀胱移行上皮乳頭腫の発生頻度

性別	投与量 (ppm)	0				4				52				676			
		D	K	T	計	D	K	T	計	D	K	T	計	D	K	T	計
雄	検査動物数	6	17	27	50	5	18	27	50	9	21	20	50	14	6	30	50
	膀胱移行上皮乳頭腫	0	0	0	0 [#]	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	4
雌	検査動物数	5	19	26	50	5	19	26	50	1	19	30	50	2	10	38	50
	膀胱移行上皮乳頭腫	0	0	0	0 [#]	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5	6↑	

D：死亡例、K：切迫と殺例、T：計画と殺例、計：合計

* : p<0.01 (Peto 検定：正の用量相関) 、↑ : p<0.05 (Fisher 正確確率検定)

(6) 18か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（中間と殺群：一群雌雄各 12 匹、最終と殺群：一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、3、30 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 36 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		3	30	300
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.38	3.82	40.2
	雌	0.44	4.48	46.4

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に、悪性リンパ腫の発生頻度は表 38 に示されている。

雌の 3 ppm 及び 300 ppm 投与群で、悪性リンパ腫の発現率が有意に増加した（11～12 例）。しかし、投与用量との対応が明らかでないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、3 及び 30 ppm 投与群では全臓器を対象とした病理組織学的検査は実施されていないが、本剤の標的臓器であると考えられる肺、肝臓、腎臓、膀胱、尿管、尿道及び肉眼所見の異常部位は検査対象とされていたことから、食品安全委員会は一般毒性に対する無毒性量を設定することは可能であると判断した。

本試験において 300 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、30 ppm 以上投与群の雌で副腎褐色萎縮が認められたので、無毒性量は雄で 30 ppm (3.82 mg/kg 体

重/日)、雌で 3 ppm (0.44 mg/kg 体重/日) であると判断された。発がん性は認められなかった。(参照 6)

表 37 18か月間発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率の増加 ・体重増加抑制 ・好酸球比率の低下 ・腎皮質瘢痕 ・水腎症発現率增加* ・胃角化亢進 ・胃慢性炎症 ・心筋線維化* 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率の増加 ・体重増加抑制 ・脾ヘモジデリン沈着 ・腎皮質瘢痕 ・水腎症発現率増加 ・胃角化亢進* ・胃慢性炎症 ・心、骨格筋及び膀胱血管周囲炎 ・肝慢性炎症 ・肝褐色色素沈着 ・坐骨神経の退行性変性
30 ppm 以上	30 ppm 以下毒性所見なし	・副腎褐色萎縮
3 ppm		毒性所見なし

*: 有意差は見られないが投与の影響と判断した。

表 38 悪性リンパ腫の発生頻度

性別	投与量(ppm)	0				3				30				300			
		D	K	T	計	D	K	T	計	D	K	T	計	D	K	T	計
雄	検査動物数	6	2	42	50	12	6	32	50	16	4	30	50	18	8	24	50
	悪性リンパ腫	1	0	0	1	1	1	0	2	2	0	1	3	0	0	0	0
雌	検査動物数	5	4	41	50	7	5	38	50	11	3	36	50	18	3	29	50
	悪性リンパ腫	0	1	2	3*	2	0	9↑	11↑	0	0	7	7	8	1	3	12↑

D: 死亡例、K: 切迫と殺例、T: 計画と殺例、計: 合計

*: p<0.05 (Peto 検定: 正の用量相関)、↑: p<0.05 (Fisher 正確確率検定)

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 25 匹)を用いた混餌(原体: 0、1、25 及び 500 ppm: 平均検体摂取量は表 39 参照)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 39 2 世代繁殖試験(ラット)の平均検体摂取量

性別	雄			雌			
	投与群(ppm)	1	25	500	1	25	500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	0.07	1.6	30.9	0.08	1.9	37.7
	F ₁ 世代	0.07	1.7	37.0	0.08	2.0	43.8

各投与群で認められた毒性所見は表 40 に示されている。

本試験において、500 ppm 投与群の雌雄の親動物及び児動物で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 25 ppm (P 雄 : 1.6 mg/kg 体重/日、P 雌 : 1.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 1.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 2.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。
(参照 6)

表 40 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂		
		雄	雌	雄	雌	
親 動 物	500 ppm	・体重増加抑制 [§]	毒性所見なし	・体重増加抑制 [§]	・体重増加抑制 [§]	
	25 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	毒性所見なし	
児 動 物	500 ppm	・体重増加抑制 [§]		・体重増加抑制 [§]		
	25 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし		

[§] : 有意差は見られないが検体投与の影響と判断した。

(2) 発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 7～17 日に強制経口（原体 : 0、5、20 及び 75 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.25% トラガントゴム水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

本試験において 75 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制及び脾腫大傾向等が、20 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で骨化遅延等が認められたので、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 6）

表 41 発生毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
75 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・脾腫大（4 例） [§]	・低体重
20 mg/kg 体重/日以上	20 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・骨化遅延（舌骨、尾椎椎骨等） ・骨格変異（胸椎椎体二分等）
5 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

[§] : 有意差は見られないが検体投与の影響と判断した。

(3) 発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体 : 0、5、20 及び

75 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

本試験において 20 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量の低下が、5 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で発育の遅延による骨化遅延等が認められたので、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 5 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 6)

表 42 発生毒性試験(ラット)②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
75 mg/kg 体重/日		・胚胎児死亡率増加§
20 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 ・摂餌量低下	・低体重
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	・骨化遅延(鼻骨等)

§：有意差は見られないが検体投与の影響と判断した。

(4) 発生毒性試験(ウサギ)①

NZW ウサギ(一群雌 16 匹)の妊娠 6~18 日に強制経口(原体：0、2.5、7.5 及び 22.5 mg/kg 体重/日、溶媒：0.25% トランガントゴム水溶液)投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、22.5 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制が、胎児では骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 7.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 6)

(5) 発生毒性試験(ウサギ)②

NZW ウサギ(一群雌 24 匹)の妊娠 7~22 日に強制経口(原体：0、5、17.5 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC 水溶液)投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 43 に示されている。

本試験において、17.5 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制が、胎児では着床後後期死胚率増加等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児でともに 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

(参照 6)

表 43 発生毒性試験(ウサギ)②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児動物
30 mg/kg 体重/日	・摂餌量低下	・胚・胎児死亡率増加§
17.5 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制	・着床後後期死胚率増加§ ・平均生存胎児数減少§
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差は見られないが検体投与の影響と判断した。

13. 遺伝毒性試験

キノクラミン（原体）の細菌を用いたDNA修復試験及び復帰突然変異試験、ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo/in vitro* 肝UDS試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表44に示されている。

ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下において疑陽性であったが、最大耐量まで試験したげっ歯類を用いる小核試験を含めその他の試験では全て陰性であり、キノクラミンには問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照6）

表44 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA修復試験 復帰突然変異試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45株) <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537及びTA1538株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 _{hcr} 株)	0.1~20 µg/ディスク (-S9) 0.1~500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535及びTA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 _{uvrA} 株)	0.78~100 µg/プレート (-S9) 1.56~100 µg/プレート (+S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	1.13~9 µg/mL (-S9) 2.25~18 µg/mL (+S9)	+S9で疑陽性 (血液ドナーニー2例中1例で陽性反応)
	<i>in vivo/in vitro</i> UDS試験	SDラット（一群雄3匹、初代培養肝細胞）	800~2,000 mg/kg 体重（単回経口投与）	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	LACAマウス（骨髄細胞）（一群雌雄各5匹）	125、250、500 mg/kg 体重（単回経口投与） 標本作製：投与後 24、48、72時間	陰性

注) +/- S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

III. 食品健康影響評価

参考に挙げた資料を用いて農薬「キノクラミン」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したキノクラミンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたキノクラミンの体内吸収率は82.6~85.8%と算出された。血漿中における $T_{1/2}$ は3.71~20.3時間であり、その後血中濃度は速やかに減少し、投与後168時間に90%TAR以上が尿糞中に排泄され、蓄積傾向はみられなかった。主要排泄経路は尿中であったが、投与量増加に応じて糞中排泄が増加した。尿中の主要代謝物は雌雄とも硫酸抱合体Mであり、ほかにグルクロン酸抱合体がみられた。

植物体内運命試験の結果、キノクラミンは根部より吸収されて茎葉部へ移行すると考えられた。植物体中では速やかに代謝され、イネ茎葉では処理2日後に未変化のキノクラミン(27.0%TRR)とともに代謝物Gが36.9%TRR認められ、ほかにも加水分解を受けた代謝物が数種類認められた。れんこんでは葉中及び地下茎部中とともに未変化のキノクラミンは認められなかった。主要代謝物は、地下茎部ではH(3.2%TRR)であった。

キノクラミンを分析対象化合物として作物残留試験が実施され、全て検出限界以下であった。

魚介類における最大推定残留値は0.014 mg/kgであった。

各種毒性試験結果から、キノクラミン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、尿路(上皮過形成)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた慢性毒性試験及び発がん性試験において、雌雄で膀胱移行上皮乳頭腫の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をキノクラミン(親化合物のみ)と設定した。

各試験における無毒性量等は表45に示されている。

ラットを用いた90日間亜急性毒性試験③の雌及び発生毒性試験②の胎児で無毒性量が求められなかつた。発生毒性試験については、同用量にて実施された発生毒性試験①の胎児において無毒性量5 mg/kg 体重/日が得られていることから、発生毒性試験②の胎児の無毒性量は5 mg/kg 体重/日近傍であると考えられた。亜急性毒性試験については、2年間発がん性試験においてより長期間、低用量まで試験が行われており、無毒性量(0.21 mg/kg 体重/日)が得られている。したがって、ラットにおける無毒性量は0.21 mg/kg 体重/日であると判断した。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間発がん性試験の0.21 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.0021 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.0021mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.21 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 45 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ①		
			EU	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0、50、200、1,000 ppm	3	雄: 3 雌: 3	雄: 3 雌: 3
		雄: 0、3、14、62 雌: 0、3、13、65	脾臓へモジデリン沈着等	雌雄: 脾臓へモジデリン沈着等	雌雄: 腎重量増加等
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0、60、300、1,500 ppm		雄: 4 雌: 5	雄: 4 雌: 5
		雄: 0、4、21、114 雌: 0、5、23、118		雄: Ht 及び Hb 低下等 雌: 体重增加抑制等	雌雄: 体重增加抑制、貧血等
	90日間 亜急性 毒性試験 ③	0、50、200、800 ppm		雄: 3.9 雌: -	雄: 3.9 雌: 4.8
		雄: 0、3.9、15.2、 61.2 雌: 0、4.8、19.1、 78.1		雄: 脾絶対及び 比重量増加等 雌: 体重增加抑制等	雄: 脾絶対及び比 重量増加等 雌: 胸腺絶対及び 比重量低下等
2年間 慢性毒性 試験①	0、1、5、25、125、 500 ppm			雄: 5.7 雌: 7.3	雄: 5.7 雌: 7.3
		雄: 0、0.046、0.22、 1.2、5.7、23 雌: 0、0.057、0.28、 1.4、7.3、29		雌雄: 体重增加抑制等	雌雄: 体重增加抑制等
2年間 慢性毒性 試験②	0、4、52、676 ppm	0.21		雄: 2.89 雌: 3.72	雄: 0.21 雌: 0.28
		雄: 0、0.21、2.89、 38.3 雌: 0、0.28、3.72、 51.5	腎重量、尿路系 上皮過形成、膀 胱房萎縮	雌雄: 尿路系上 皮過形成等 (雌雄で膀胱移行 上皮乳頭腫発生 頻度增加)	雌雄: 尿路系上皮 過形成等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			EU	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	2年間 発がん性 試験	0、4、52、676 ppm 雄: 0、0.21、2.82、 37.6 雌: 0、0.28、3.65、 49.4	2.82 膀胱の良性腫 瘍、腎乳頭壞死	雄: 0.21 雌: 0.28 雌雄: 腎盂上皮 過形成等 (雌雄で膀胱移行 上皮乳頭腫発生 頻度増加)	雄: 0.21 雌: 0.28 雌雄: 尿路系上皮 過形成等 (雌雄で膀胱移行 上皮乳頭腫発生 頻度増加)
	2世代 繁殖試験	0、25、500 ppm P 雄: 0、0.07、1.6、 30.9 P 雌: 0、0.08、1.9、 37.7 F ₁ 雄: 0、0.07、1.7、 37.0 F ₁ 雌: 0、0.08、2.0、 43.8	親動物: 1.6 児動物: 30.9 親動物: 体重增 加抑制等 (繁殖能に対す る影響は認めら れない)	親動物及び児動 物 P 雄: 1.6 P 雌: 1.9 F ₁ 雄: 1.7 F ₁ 雌: 2.0 親動物及び児動 物 雌雄: 体重增加 抑制等 (繁殖能に対す る影響は認めら れない)	親動物及び児動 物 P 雄: 1.6 P 雌: 1.9 F ₁ 雄: 1.7 F ₁ 雌: 2.0 親動物及び児動 物 雌雄: 体重增加抑 制等 (繁殖能に対す る影響は認めら れない)
	発生毒性 試験①	0、5、20、75	母動物: 5 胎児: 20 母動物: 脾肥大 胎児: 無名動脈 欠損	母動物: 20 胎児: 5 母動物: 脾肥大 等 胎児: 骨化遅延 等 (催奇形性は認め られない)	母動物: 20 胎児: 5 母動物: 脾肥大等 胎児: 骨化遅延 (催奇形性は認め られない)
	発生毒性 試験②	0、5、20、75	母動物: 5 胎児: 20 母動物: 体重增 加抑制 胎児: 水腎症	母動物: 5 胎児: - 母動物: 体重增 加抑制等 胎児: 骨化遅延 等 (催奇形性は認め られない)	母動物: 5 胎児: 5 母動物: 体重增加 抑制及び摂餌量 減少 胎児: 低体重等 (催奇形性は認め られない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ①		
			EU	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0、50、200、1,000 ppm 雄: 0、7、28、148 雌: 0、7、28、151		雄: 7 雌: 7 雌雄: 脾ヘモジ デリン沈着	雄: 7 雌: 7 雌雄: 体重增加抑 制等
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0、50、200、1,000 ppm 雄: 0、8、33、179 雌: 0、12、46、187		雄: 33 雌: 12 雌雄: Ht の低下 等	雄: 33 雌: 12 雌雄: 貧血等
	18か月間 発がん性 試験	0、3、30、300 ppm 雄: 0、0.38、3.82、 40.2 雌: 0、0.44、4.48、 46.4	0.38 副腎褐色萎縮、 胃慢性炎症	雄: 3.82 雌: 0.44 雄: 胃慢性炎症 等 雌: 副腎褐色萎 縮 (発がん性は認め られない)	雄: 0.38 雌: 0.44 雌雄: 副腎褐色萎 縮等 (発がん性は認め られない)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、2.5、7.5、22.5		母動物: 7.5 胎児: 7.5 母動物: 体重增加抑制等 胎児: 骨化遅延 (催奇形性は認め られない)	母動物: 7.5 胎児: 7.5 母動物: 体重增加抑制、摂 餌量減少 胎児: 骨化遅延 (催奇形性は認め られない)
	発生毒性 試験②	0、5、17.5、30		母動物: 30 胎児: 17.5 母動物: 毒性所 見なし 胎児: 水腫症等 (催奇形性は認め られない)	母動物: 5 胎児: 5 母動物: 体重增加抑制等 胎児: 胚・胎児 死亡率の増加 (催奇形性は認め られない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ①		
			EU	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
イヌ、 90日間 亜急性 毒性試験	2年間 慢性毒性 試験	0、3、10、30	3 造血作用亢進等	雌雄：3 雌雄：肝類洞細胞内色素沈着等	雌雄：3 雌雄：体重增加抑制等
		0、2、10、50、250、 1,000 ppm 0.059、0.31、1.4、 6.7、27 0.054、0.30、1.3、 6.6、31	0.31 雌：RBC 低下、 膀胱粘膜細胞色 素沈着	雄：0.31 雌：0.30 雌雄：AST の増 加	雄：1.4 雌：1.3 雌雄：AST、ALT の増加等
ADI			NOAEL：0.21 SF：100 ADI：0.002	NOAEL：0.21 SF：100 ADI：0.0021	NOAEL：0.21 SF：100 ADI：0.0021
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間 慢性毒性試験	ラット 2 年間 発がん性試験	ラット 2 年間 慢性毒性試験及 び発がん性試験

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 一：無毒性量は設定できない

/：記載なし

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略号	化学名
B	HCN	2-ヒドロキシ-3-クロロ-1,4-ナフトキノン
C	HN	2-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノン
D	AN	2-アミノ-1,4-ナフトキノン
E	AHN	2-アミノ-3-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノン
F	AAN	2-アセトアミド-1,4-ナフトキノン
G	DHN	1,4-ジヒドロキシナフタレン
H	PA	フタル酸
I	CBA	2-カルボキシベンズアルデヒド
J		2- <i>N</i> アセチル-4- <i>O</i> -グルクロノシル-1- <i>O</i> -スルホニル-1,4-ジヒドロキシナフタレン or 2- <i>N</i> アセチル-1- <i>O</i> -グルクロノシル-4- <i>O</i> -スルホニル-1,4-ジヒドロキシナフタレン
K		2-アミノ-1,4-ジ- <i>O</i> -グルクロノシル-3-クロロ-1,4-ジヒドロキシナフタレン
L		2-アミノ-4- <i>O</i> -グルクロノシル-1- <i>O</i> -スルホニル-1,4-ジヒドロキシナフタレン or 2-アミノ-1- <i>O</i> -グルクロノシル-4- <i>O</i> -スルホニル-1,4-ジヒドロキシナフタレン
M		2- <i>N</i> アセチル-3-クロロ-1 or 4- <i>O</i> -スルホニル-1,4-ジヒドロキシナフタレン
N		2-アミノ-1,4-ナフトキノン 3-メルカプツレート

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物血中濃度一時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
DMSO	ジメチルスルホキシド
GGT	γグルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP)]
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
NA	ノルアドレナリン
PB	フェノバルビタール (ナトリウム)
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与(処理)放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド

T _{max}	最高濃度到達時間
TP	總蛋白質
TRR	總殘留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球數

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試 験 圃 場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					キノクラミン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (玄米) 昭和 46 年度	3600 ^G		1	100			<0.005	<0.005
							<0.005	<0.005
水稻 ^M (玄米) 昭和 58 年度	3600 ^G	1	1	62	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				92	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				118	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		2	2	92	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	1	90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				120	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		2	2	90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
水稻 ^M (玄米) 平成 4 年度	900 ^T	1	1	75			<0.005	<0.005
				70			<0.005	<0.005
		1	1	88			<0.005	<0.005
				85			<0.005	<0.005
		1	2	75			<0.01	<0.01
				70			<0.01	<0.01
水稻 (稻わら) 平成 4 年度	900 ^T	1	1	88			<0.01	<0.01
				85			<0.01	<0.01
		1	2	75			<0.01	<0.01
				70			<0.01	<0.01
水稻 (玄米) 平成 15 年度	3600 ^G	2	3	45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				59	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				75	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
水稻 (稻わら) 平成 15 年度	3600 ^G	2	3	45	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02
				59	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02
				75	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験圃場数	回数(回)	PHI(日)	残留値 (mg/kg)			
					キノクラミン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
せり (露地) (茎葉) 平成 21 年度	2700 ^G	2	1	23			<0.005	<0.005
				30			<0.005	<0.005
				37			<0.005	<0.005
	1800 ^G	1	1	23			0.011	0.011
				30			<0.005	<0.005
				37			<0.005	<0.005
	2700 ^G	1	1	23			0.008	0.008
				30			0.013	0.012
				37			<0.005	<0.005
れんこん (地下茎) 昭和 48 年度	2700 ^G	1	1	60			<0.003	<0.003
れんこん ^M (地下茎) 昭和 58 年度	2700 ^G	1	1	101	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	69	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	2700 ^G + 1350 ^G	1	1	92	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	61	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
れんこん ^M (地下茎) 平成 10 年度	1800 ^T	2	2	60			<0.001	<0.001
				*60			<0.001	<0.001
				90			<0.001	<0.001
				120			<0.001	<0.001
れんこん (地下茎) 平成 18 年度	2700 ^G	2	3	45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				89	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
くわい (塊茎) 平成 16 年度	2700 ^G	2	1	60	<0.005	<0.005		
				75	<0.005	<0.005		
				90	<0.005	<0.005		

注) 全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<>を付して記載した。

・試験には G : 粒剤、T : 錠剤を用いた

M : 代謝物 G (1,4-ジヒドロキシナフタレン) の分析も行われた。結果は全て検出限界以下であった。

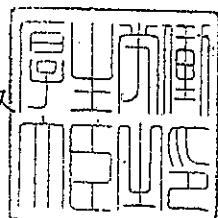
<参考>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録 キノクラミン（除草剤）（平成 22 年 7 月 2 日改訂）：アグロ カネショウ株式会社、未公表
3. 食品健康影響評価について（平成 23 年 1 月 20 日付け厚生労働省発食安 0120 第 5 号）
4. キノクラミンの魚介類における最大推定残留値に係る資料
5. キノクラミン「食品健康影響評価に係る追加資料の提出依頼について」の回答書：アグロ カネショウ株式会社、2012 年、未公表
6. 農薬抄録 キノクラミン（除草剤）（平成 24 年 11 月 6 日改訂）：アグロ カネショウ株式会社、未公表

厚生労働省発食安0612第4号
平成26年6月12日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島 正弘 殿

○ 厚生労働大臣 田村憲久



○ 質問書

○ 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求める。

○ 記

○ 次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

○ エトキシスルフロン

平成26年7月10日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

○
薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成26年6月12日付け厚生労働省発食安0612第4号をもって諮詢された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくエトキシスルフロンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

○

エトキシスルフロン

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：エトキシスルフロン [Ethoxysulfuron (ISO)]

(2) 用途：除草剤

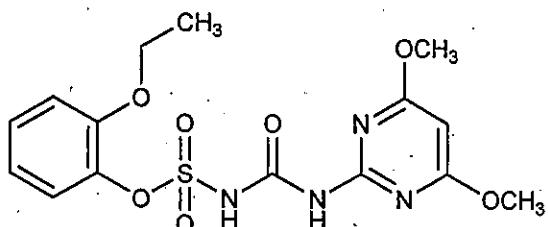
スルホニルウレア系除草剤である。分岐アミノ酸の生合成阻害により殺草活性を示すと考えられている。

(3) 化学名

1-(4, 6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-(2-ethoxyphenoxy sulfonyl)urea (IUPAC)

2-ethoxyphenyl [[(4, 6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)amino]carbonyl] sulfamate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 C₁₅H₁₈N₄O₇S

分子量 398.39

水溶解度 0.0105 g/L (20°C)

分配係数 log₁₀Pow = 2.89 (pH 3)

log₁₀Pow = 4.32 × 10⁻³ (pH 7)

log₁₀Pow = -1.22 (pH 9)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

(1) 国内での使用方法

0.17%エトキシスルフロン・4.5%オキサジアゾン・4.0%ベンフレセート粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壤	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	エトキシスルフロンを含む農薬の総使用回数
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ヘラオモダカ (北海道、東北) ミズガヤツリ ウリカワ クログワイ (東北、関東・東山・東海) オモダカ (北海道、東北) シズイ (東北) ヒルムシロ セリ エゾノサヤヌカグサ (北海道) アオミドロ・藻類による表層はく離	移植後 3 日～ ノビエ 1.5 葉期 ただし、 移植後 30 日 まで	砂壌土 ～埴土	1kg/10a	1回	湛水散布	全城 (近畿・中國・四国、 九州を除く) の普通期及び 早期栽培地帯	2回以内

(2) 海外での使用方法 (豪州)

600g/kg エトキシスルフロン顆粒水和剤

作物名	適用雑草名	使用薬量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法
さとうきび	ハマスグ (<i>Cyperus rotundus</i>)	250g/ha (150g.ai/ha)	収穫 19 週間前まで	1回	散布

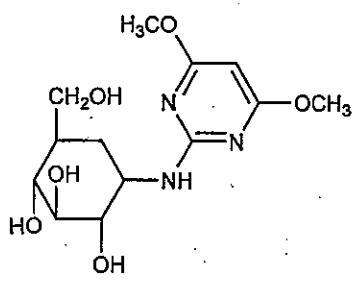
ai:active ingredient (有効成分)

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- エトキシスルフロン
- 4,6-ジメトキシ-2-(*N*-β-D-グルコピラノシリル)アミノピリミジン（以下、代謝物Xという）



代謝物 X

① 分析法の概要

【国内】

i) エトキシスルフロン

試料からアセトニトリルで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム及び中性アルミナカラムで精製する。リン酸水素二ナトリウム溶液 (pH9.5) としてエチルエーテルで洗浄した後、リン酸を加え pH2.0 としてエチルエーテルに転溶し、高速液体クロマトグラフ (UV) を用いて定量する。

定量限界 : 0.005 ppm

ii) 代謝物 X

試料からアセトニトリルで抽出し、C₁₈ カラム及びシアノプロピルシリル化シリカゲル (CN)、NH₂、スチレンジビニルベンゼン共重合体連結カラムで精製する。無水酢酸及びピリジンでテトラアセチル化し、ジクロロメタンに転溶する。リン酸水素二ナトリウム溶液 (pH9.5) としてエチルエーテルで洗浄した後、リン酸を加え pH2.0 としてエチルエーテルに転溶した後、シリカゲルカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (NPD) を用いて定量する。

定量限界 : 0.005 ppm

【海外】

i) エトキシスルフロン

試料からアセトニトリルで抽出し、C₁₈ カラムで精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) を用いて定量する。

定量限界 : 0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1-1、海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1-2を参照。

4. ADIの評価

食品安全基本方法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたエトキシスルフロンに係る食品健康影響評価について、以下とおり評価されている。

無毒性量：5.60 mg/kg 体重/day

(動物種)	イヌ
(投与方法)	混餌投与
(試験の種類)	亜急性毒性試験
(期間)	90日間

安全係数：100

ADI : 0.056mg/kg 体重/day

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、子宮腺癌の発生頻度が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

5. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、オーストラリアにおいてさとうきびに基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

エトキシスルフロンとする。

作物残留試験において代謝物Xの分析が行われているが、定量限界未満であることから、代謝物Xは残留の規制対象には含めないこととする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてエトキシスルフロン(親化合物のみ)を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までエトキシスルフロンが残留していると仮定した場合、食品摂取頻度・摂取量調査結果^{注1)}における各食品の平均摂食量に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	TMDI/ADI (%) ^{注2)}
国民平均	0.1
幼小児（1～6歳）	0.3
妊婦	0.1
高齢者（65歳以上）	0.1

注1) 平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書より

注2) TMDI試算法は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

(別紙1-1)

エトキシスルフロン国内作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) ^{注1)} 【エトキシスルフロン/代謝物X】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稻 (玄米)	2	0.21% 粒剤	湛水散布1.3kg/10a	1回	118日	圃場A:<0.005/<0.005(#) ^{注2)}
					66日	圃場B:<0.005/<0.005(#)
水稻 (玄米)	2	0.21% 粒剤	湛水散布1.3kg/10a	2回	118日	圃場A:<0.005/<0.005(#)
					66日	圃場B:<0.005/<0.005(#)

注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。
(参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」)

注2) (#)印で示した作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

(別紙1-2)

エトキシスルフロン 海外作物残留試験一覧表 (豪州)

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
さとうきび (Billets)	4	600g/k g顆粒 水和剤	150 g ai/ha散布	1回	293日	圃場A : <0.01
			300 g ai/ha散布	1回		圃場A : <0.01(#+) ^{注2)}
			150 g ai/ha散布	2回	133日	圃場B : <0.01(#+)
			300 g ai/ha散布			圃場B : <0.01(#+)
			150 g ai/ha散布	1回	272日	圃場C : <0.01
			300 g ai/ha散布	1回		圃場C : <0.01(#+)
			150 g ai/ha散布	1回	238日	圃場D : <0.01
			300 g ai/ha散布	1回		圃場D : <0.01(#+)

注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

注2) (#+)印で示した作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

農薬名

エトキシスルフロン

(別紙2)

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)	0.02	0.01	○			<0.005(#),<0.005(#)/ <0.005(#),<0.005(#)
さとうきび	0.01	0.01		0.01	オーストラリア	【<0.01-<0.01(#)(n=8)(オーストラリア)】
牛の筋肉		0.05				
豚の筋肉		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.05				
牛の脂肪		0.05				
豚の脂肪		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.05				
牛の肝臓		0.05				
豚の肝臓		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.05				
牛の腎臓		0.05				
豚の腎臓		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.05				
牛の食用部分		0.05				
豚の食用部分		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.05				
乳		0.01				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
 (#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(別紙3)

エトキシスルフロン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米(玄米をいう。)	0.02	3.3	1.7	2.1	3.6
さとうきび	0.01	1.0	0.8	1.2	1.0
計		4.3	2.6	3.3	4.6
ADI比(%)		0.1	0.3	0.1	0.1

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示
平成22年 9月24日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成25年10月21日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成26年 6月12日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成26年 6月25日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東 真 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野 泰雄 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斎藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鷲渕 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授
(○:部会長)

答申(案)

エトキシスルフロン

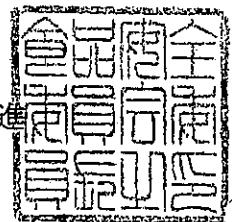
食品名	残留基準値
	ppm
米(玄米をいう。)	0.02
さとうきび	0.01



府食第870号
平成25年10月21日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年9月24日付け厚生労働省発食安0924第8号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたエトキシスルフロンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添1のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添2のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

エトキシスルフロンの一日摂取許容量を0.056mg/kg体重/日と設定する。

別添1

農薬評価書

エトキシスルフロン

2013年10月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	4
 I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	7
 II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) 吸收.....	8
(2) 分布.....	9
(3) 代謝.....	9
(4) 排泄.....	11
2. 植物体内外運命試験.....	12
(1) 水稲①.....	12
(2) 水稲②.....	14
(3) さとうきび.....	15
(4) 後作物.....	16
3. 土壤中運命試験.....	16
(1) 好氣的湛水土壤中運命試験.....	16
(2) 好氣的土壤中運命試験.....	17
(3) 土壤吸着試験.....	18
4. 水中運命試験.....	18
(1) 加水分解試験.....	18
(2) 水中光分解試験.....	18
5. 土壤残留試験.....	19
6. 作物残留試験.....	19
7. 一般薬理試験.....	20
8. 急性毒性試験.....	21

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	22
10. 亜急性毒性試験.....	22
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	22
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	23
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)①	24
(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)②	24
(5) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	25
(6) 29日間亜急性吸入毒性試験(ラット)	25
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	26
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	26
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	26
(3) 2年間発がん性試験(マウス)	27
12. 生殖発生毒性試験.....	28
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	28
(2) 発生毒性試験(ラット)	29
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	29
13. 遺伝毒性試験	30
 III. 食品健康影響評価.....	32
- 別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称	37
- 別紙2：検査値等略称	38
- 別紙3：作物残留試験成績	39
- 参照.....	40

<審議の経緯>

1998年 4月 24日 初回農薬登録
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
2010年 9月 24日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0924第8号）
2010年 9月 27日 関係書類の接受（参照2、3、4）
2010年 9月 30日 第349回食品安全委員会（要請事項説明）
2013年 6月 14日 第25回農薬専門調査会評価第二部会
2013年 7月 31日 第26回農薬専門調査会評価第二部会
2013年 8月 21日 第96回農薬専門調査会幹事会
2013年 9月 2日 第487回食品安全委員会（報告）
2013年 9月 3日 から10月2日まで 国民からの意見・情報の募集
2013年 10月 9日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年 10月 21日 第491回食品安全委員会（報告）
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畠江敬子	畠江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

* : 2009年7月9日から

* : 2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史

小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友惠	義澤克彥
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
三枝順三		

* : 2011年3月1日まで
** : 2011年3月1日から
*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会		
納屋聖人（座長）	三枝順三	松本清司
西川秋佳（座長代理）	永田 清	吉田 緑
赤池昭紀	長野嘉介	
上路雅子	本間正充	
・評価第一部会		
上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彥
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍
・評価第二部会		
吉田 緑（座長）	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三（座長）	小野 敦	永田 清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳（座長）	代田眞理子	森田 健
長野嘉介（座長代理）	玉井郁巳	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋

<第25回農業専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

小澤正吾

<第26回農業専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

小澤正吾

<第96回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

要 約

スルホニルウレア系除草剤である「エトキシスルフロン」(CAS No.126801-58-9)について、農薬抄録及び豪州資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（水稻及びさとうきび）、作物残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性の試験成績等である。

各種毒性試験結果から、エトキシスルフロン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝・胆道系（慢性隔壁性肝炎等：イヌ）及び甲状腺（ T_3 及び T_4 の減少）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、子宮腺癌の発生頻度が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をエトキシスルフロン（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験の5.60 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠とし、安全係数100で除した0.056 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：エトキシスルフロン

英名：ethoxysulfuron (ISO)

3. 化学名

IUPAC

和名：1-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)-3-(2-エトキシフェノキシスルホニル)尿素

英名：1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-(2-ethoxyphenoxy sulfonyl)urea

CAS (No. 126801-58-9)

和名：[(4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル)アミノ]カルボニル]スルファミン酸 2-エトキシフェニル

英名：2-ethoxyphenyl[[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)amino]carbonyl]sulfamate

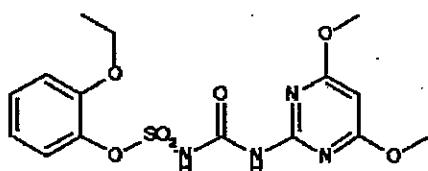
4. 分子式

C₁₅H₁₈N₄O₇S

5. 分子量

398.43

6. 構造式



7. 開発の経緯

エトキシスルフロンは、ドイツ ヘキスト社 (Hoechst AG) により開発された除草剤であり、分岐アミノ酸であるバリン、ロイシン及びイソロイシンの生合成阻害に関与する ALS の作用を阻害することにより除草活性を示すと考えられている。

日本では、1998年4月に初回農薬登録された。

海外では、アジア諸国、豪州及びブラジル等の中南米諸国で農薬登録がなされている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2010年）及び豪州資料（2009年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照3～4）

各種運命試験[II. 1～4]は、エトキシスルフロンのフェニル基炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの（以下「[phe-¹⁴C]エトキシスルフロン」という。）及びピリミジル基の2位炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[pyr-¹⁴C]エトキシスルフロン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からエトキシスルフロンに換算した値（mg/kg又はμg/g）を示した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸收

a. 血中濃度推移

Wistarラット（一群雌雄各9匹）に、[pyr-¹⁴C]エトキシスルフロンを10 mg/kg体重（以下[1.]において「低用量」という。）又は350 mg/kg体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿及び血液中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

エトキシスルフロンの吸收は速やかであり、雌雄の低用量群において血液中及び血漿中放射能は投与1時間後にC_{max}に達し、以降投与24時間後までは急速に、その後穏やかに減衰する2相性の減衰が認められた。高用量群におけるT_{max}は低用量群に比べて遅く、投与2～6時間後であり、AUCは血漿及び血液ともに雄に比べて雌で約1.5倍であった。（参照3）

表1 血漿及び血液中薬物動態学的パラメータ

試料	血漿				血液			
	10		350		10		350	
投与量 (mg/kg 体重)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	1.00	1.00	6.0	2.0	1.00	1.00	4.0	2.0
C _{max} ¹⁾	48.0	53.8	579	770	29.2	31.9	392	544
T _{1/2} (hr) ²⁾	3.7	3.5	5.2	7.1	3.8	3.7	5.0	7.0
AUC ³⁾	364	403	6,710	10,600	234	240	5,180	8,380

¹⁾ : μg/ml (血漿) 及び μg/g (血液)

²⁾ : 半減期 (第1相)

³⁾ : hr·μg/ml (血漿) 及び hr·μg/g (血液)

b. 吸收率

胆汁中排泄試験[1. (4) ②]における胆汁、尿及びカーカス¹における残存放射能の合計から、投与後 48 時間における吸收率は、少なくとも 90.4%と算出された。
(参照 3、4)

(2) 分布

Wistar ラット（一群雌雄各 5~6 匹）に、[pyr-¹⁴C]エトキシスルフロンを、低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

投与 1~2 時間後の低用量及び高用量群の胃で、高用量群では胃に次いで消化管で高い放射能分布が認められ、その他の臓器では血漿中濃度を下回った。消化管及び消化管内容物を除く全臓器・組織内の放射能濃度が経時的に減少した。投与 168 時間後の臓器・組織内放射能は定量限界値レベル未満となった。（参照 3、4）

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	168 時間後
[pyr- ¹⁴ C]	10	雄	胃(87.4)、血漿(35.3)、血液(22.3)、肝臓(17.0)、消化管(14.0)、下垂体(13.9)	骨髄(0.07)、皮膚(0.05)、胸腺(0.02)、カーカス(0.02)、血液(0.02)、血漿(0.01)
		雌	胃(93.2)、血漿(52.9)、血液(31.5)、肝臓(22.8)	皮膚(0.07)、カーカス(0.05)、消化管(0.04)、肝臓(0.02)、腎臓(0.02)、眼球(0.02)、血液(0.02)、血漿(0.02)
	350	雄	胃(1,150)、消化管(609)、血漿(461)、血液(313)、副腎(230)、肝臓(227)	皮膚(6.07)、血液(1.40)、消化管(1.26)、カーカス(1.23)、胃(0.95)、骨(0.49)、肝臓(0.47)、血漿(0.41)
		雌	胃(1,220)、消化管(628)、血漿(613)、下垂体(502)、甲状腺(467)、血液(447)	消化管(3.34)、皮膚(3.30)、血液(2.42)、胃(1.97)、カーカス(1.74)、肝臓(0.97)、血漿(0.85)

¹⁾ 低用量群では投与 1 時間後、高用量群では投与 2 時間後

(3) 代謝

排泄試験[1. (4) ①]で得られた尿、糞及び胆汁中排泄試験[1. (4) ②]で得られた胆汁を用いた代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 48 時間で得られた尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 3 に示されている。

いずれの投与群とも、尿、糞及び胆汁で認められた代謝物はほぼ同様であった。

未変化のエトキシスルフロンは、尿中では認められず、糞中及び胆汁中でそれぞれ 0.1~0.3%TAR 及び 0.1~1.4%TAR 認められた。血漿中及び肝臓中では未変化

¹⁾ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。

のエトキシスルフロンが主要成分であった。

推定代謝経路として、①ピリミジル基、フェニル基又はピリミジル基側鎖の *O*-脱アルキル化反応による代謝物 VI 及び VIII を介した代謝物 IV の生成、次いで硫酸との抱合、②芳香環水酸化反応による代謝物 VII の生成、③加水分解反応による代謝物 II 及び IX の生成、④代謝物 IV からの III の生成、⑤代謝物 VI を介したピリミジル基の開裂による代謝物 V の生成が考えられた。（参照 3、4）

表 3 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

投与方法	標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	エトキ シスル フロン	代謝物
単回 経口	[pyr- ¹⁴ C] エトキシス ルフロン	10	雄	尿		IV 抱合体(18.4)、VI(17.3)、IV(11.0)、VII(2.1)、II(1.5)、VIII(0.5)、III(0.2)、その他(9.0)
				糞	0.1	IV(7.1)、VI(6.8)、V(2.5)、IV 抱合体(1.0)、VII(0.9)、VIII(0.3)、その他(8.1)
				胆汁	0.1	VI(14.0)、IV 抱合体(5.4)、III(2.5)、IV(1.8)、II(1.6)、VII+VIII(0.51)、その他(6.7)
		350	雌	尿		IV(20.8)、VI(20.8)、IV 抱合体(8.9)、VII(3.2)、II(1.4)、III(0.8)、VIII(0.2)、その他(9.0)
				糞	0.1	IV(8.4)、VI(4.1)、V(1.9)、VII+VIII(1.0)、IV 抱合体(0.8)、その他(5.6)
				胆汁	0.1	VI(4.5)、IV 抱合体(2.6)、III(1.3)、IV(0.9)、II(0.3)、VIII(0.1)、VII(0.1)、その他(2.6)
			雄	尿		IV 抱合体(17.7)、VI(15.4)、IV(3.5)、VII(2.7)、III(0.9)、II(0.8)、VIII(0.5)、その他(14.9)
				糞	0.2	VI(6.9)、V(3.9)、IV(3.3)、VIII(1.9)、VII(0.9)、IV 抱合体(0.5)、その他(13.7)
				胆汁	0.4	VI(27.2)、IV 抱合体(3.2)、III(1.7)、VII(0.8)、IV(0.4)、II(0.2)、その他(10.9)
			雌	尿		VI(19.1)、IV 抱合体(12.1)、IV(3.8)、VII(2.2)、III(2.0)、II(1.5)、VIII(0.2)、その他(16.4)
				糞	0.3	VI(5.9)、V(3.6)、IV(3.6)、VIII(2)、VII(1.1)、IV 抱合体(0.8)、その他(13.1)
				胆汁	1.4	VI(18.9)、IV 抱合体(3.9)、VII(0.7)、III(0.5)、II(0.2)、その他(8.8)

[phe- ¹⁴ C] エトキシスルフロン	350	雄	尿		VI(15.3)、IV抱合体(13.7)、IV(3.9)、VII(0.8)、VIII(0.5)、その他(18.3)
			糞	0.2	VI(8.4)、V(5.0)、IV(3.6)、VIII(2.1)、VII(1.5)、IX(1.0)、その他(10.4)
		雌	尿		VI(17.9)、IV抱合体(10.9)、IV(5.8)、VII(2.2)、VIII(0.7)、その他(16.3)
			糞	0.2	VI(8.7)、V(7.4)、V(4.4)、VIII(1.6)、VII(0.9)、IX(0.6)、その他(9.3)
反復経口	10	雄	尿		VI(15.9)、IV(15.6)、IV抱合体(14.0)、VII(2.1)、II(1.3)、VIII(0.7)、III(0.3)、その他(7.6)
			糞	0.2	IV(7.1)、VI(6.3)、V(2.7)、VII+VIII(1.31)、IV抱合体(0.8)、その他(7.0)
		雌	尿		IV(15.8)、VI(15.1)、IV抱合体(14.6)、VII(2.2)、II(0.8)、III(0.7)、VIII(0.2)、その他(6.8)
			糞	0.2	IV(8.4)、VI(5.2)、V(2.3)、VII(0.8)、IV抱合体(0.6)、VIII(0.5)、その他(5.1)
静脈内投与	1	雄	尿		VI(18.5)、IV抱合体(16.0)、IV(13.8)、VII(2.6)、VIII(0.9)、II(0.3)、III(0.2)、その他(10.5)
			糞	0.1	IV(7.0)、VI(6.4)、V(1.9)、VII(0.7)、IV抱合体(0.7)、VIII(0.5)、その他(6.4)
		雌	尿		IV(22.7)、VI(21.7)、IV抱合体(8.8)、VII(2.8)、VIII(1.0)、III(0.9)、II(0.4)、その他(9.7)
			糞	0.1	IV(7.8)、VI(4.1)、V(1.9)、IV抱合体(0.7)、VIII(0.6)、VII(0.5)、その他(4.3)

- : 検出されず

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に [pyr-¹⁴C] エトキシスルフロンを低用量若しくは高用量で単回経口投与、 [phe-¹⁴C] エトキシスルフロンを高用量で単回経口投与又は [pyr-¹⁴C] エトキシスルフロンを 1 mg/kg 体重で静脈内投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。また、低用量で非標識体を 14 日間反復投与後に [pyr-¹⁴C] エトキシスルフロンを単回経口投与して尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

投与後 168 時間で約 92.1～99.7% TAR が尿及び糞中に排泄された。主要排泄経路は尿中であった。いずれの投与群においても排泄の傾向に差はみられなかった。

（参照 3、4）

表4 投与後168時間の尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与経路	単回経口				反復経口		単回静脈	
標識体	[pyr- ¹⁴ C] エトキシスルフロン		[phe- ¹⁴ C] エトキシスルフロン		[pyr- ¹⁴ C] エトキシスルフロン			
投与量 (mg/kg 体重)	10	350	350		10		1	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	61.0	67.3	57.9	59.2	53.9	54.6	58.0	60.5
糞	33.5	27.6	41.8	39.5	40.8	42.4	34.1	34.1
合計	94.5	94.9	99.7	98.7	94.7	97.0	92.1	94.6
							95.3	96.5

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入したWistarラット（一群雌雄各3匹）に、[pyr-¹⁴C]エトキシスルフロンを低用量又は高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表5に示されている。雌雄とも高用量投与群では低用量投与群よりも胆汁への排泄率が高く、尿への排泄率が低かった。（参照3）

表5 投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	10		350	
性別	雄	雌	雄	雌
胆汁	32.6	12.9	44.8	34.5
尿	58.0	72.2	44.1	53.4
カーカス	1.3	5.4	2.0	2.5
糞	2.6	3.3	3.6	3.8
総計	94.5	93.8	94.5	94.2

2. 植物体体内運命試験

(1) 水稻①

2~4葉期の稻（品種：日本晴）を、埴壤土（滋賀及び栃木）を充填し湛水したポットに植え付け、1週間後に[phe-¹⁴C]エトキシスルフロン又は[pyr-¹⁴C]エトキシスルフロンを270 g ai/haの用量で水相中に均一に処理し、処理32日後に茎葉部、根部及び土壤を、処理120日後（収穫期）に稻わら、玄米、もみ殻、根部及び土壤をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

水相中残留放射能濃度は時間とともに減少し、処理32日後には0.15~

0.69%TAR となつた。

収穫期の各試料中の放射能分布は表 6 に示されている。

処理放射能のほとんど (60~82%TAR) が水相を含む土壤に分布し、可食部である玄米に取り込まれた放射能は 0.02~0.15%TAR (0.0323~0.102 mg/kg) と僅かであった。

収穫期の稻中の総残留放射能及び代謝物は表 7 に示されている。

玄米及びもみ殻で未変化のエトキシスルフロンは認められず、稻わらにおける残留放射能濃度は最大 0.006 mg/kg と僅かであった。[phy-¹⁴C]エトキシスルフロン処理において、主要な代謝物として代謝物 II のグルコース抱合体である代謝物 X が玄米で 0.0018~0.0025 mg/kg、もみ殻で 0.00298~0.00353 mg/kg、稻わらで 0.184~0.243 mg/kg 認められ、稻わらでは、ほかに代謝物 II、V、VI、VII 及び VII 抱合体が認められた。[phe-¹⁴C]エトキシスルフロン処理では、玄米及びもみ殻で同定された代謝物はなく、稻わらで代謝物 V が 0.0396~0.0467 mg/kg、ほかに代謝物 VI、VII、VII 抱合体及び IX が認められた。(参照 3、4)

表 6 収穫期の各試料中の放射能分布 (%TAR)

分布部位	[pyr- ¹⁴ C] エトキシスルフロン		[phe- ¹⁴ C] エトキシスルフロン	
	滋賀	栃木	滋賀	栃木
茎葉部又は稻わら	6.83 (0.802)	4.44 (0.530)	5.03 (0.619)	3.36 (0.511)
玄米	0.09 (0.102)	0.15 (0.0911)	0.02 (0.0324)	0.06 (0.0323)
もみ殻	0.07 (0.325)	0.11 (0.236)	0.01 (0.0682)	0.03 (0.0574)
根部	5.02 (0.920)	2.34 (0.575)	5.45 (0.684)	7.02 (1.02)
土壤 (水相+土壤)	66.5	81.8	59.4	63.2
全放射能(計)	78.5	88.8	69.9	73.7

() : 残留放射能濃度 (mg/kg)

表7 収穫期の各試料中の代謝物 (mg/kg)

標識体	分布部位	土壌	総残留放射能 (mg/kg)	エトキシスルフロン	代謝物
[pyr- ¹⁴ C] エトキシスルフロン	稻わら	滋賀	0.802	<0.0024	X(0.243)、V(0.0375)、II(0.0106)、VII抱合体(0.007)、VI(0.0059)、VII(0.0047)
		栃木	0.530	0.0060	X(0.184)、V(0.0203)、VI(0.0131)、VII抱合体(0.0096)、II(0.0024)、VII(0.0012)
	玄米	滋賀	0.102	N.D.	X(0.0018)
		栃木	0.0911	N.D.	X(0.0025)
	もみ殻	滋賀	0.325	N.D.	X(0.0353)
		栃木	0.236	N.D.	X(0.0298)
[phe- ¹⁴ C] エトキシスルフロン	稻わら	滋賀	0.619	0.0025	V(0.0467)、IX(0.0246)、VI(0.0197)、VII(0.0123)、VII抱合体(0.0086)
		栃木	0.511	0.0030	V(0.0396)、VII抱合体(0.0350)、VI(0.0122)、IX(0.0061)、VII(0.0015)
	玄米	滋賀	0.0324	N.D.	N.D.
		栃木	0.0323	N.D.	N.D.
	もみ殻	滋賀	0.0682	N.D.	N.D.
		栃木	0.0574	N.D.	N.D.

N.D. : 検出されず

(2) 水稻②

稻（品種：Tainato）をポットに播種し、湛水条件で栽培し、播種45日後に落水して[pyr-¹⁴C]エトキシスルフロンを220 g ai/ha（想定使用量の3.7倍）及び460 g ai/ha（想定使用量の7.7倍）の用量でそれぞれ単回茎葉散布し、植物体内運動試験が実施された。

処理82日後の各試料中の残留放射能は表8に示されている。

220 g ai/ha 及び 460 g ai/ha のいずれの処理区においても可食部である玄米の残留放射能は微量（0.019～0.068 mg/kg）であった。

処理82日後のわら（乾燥）中の主要代謝物は表9に示されている。

10%TRRを超える代謝物は認められなかった。（参照3、4）

表8 処理82日後の各試料中の残留放射能 (mg/kg)

採取部位	残留放射能	
	220 g ai/ha	460 g ai/ha
わら (乾燥)	9.98	20.0
わら (未乾燥)	0.158	0.353
茎 (穂)	0.073	0.151
玄米	0.019	0.068

表9 処理82日後のわら(乾燥)における代謝物 (mg/kg, %TRR)

		220 g ai/ha	460 g ai/ha
エトキシスルフロン	mg/kg	7.27	17.6
	%TRR	72.8	87.9
VI	mg/kg	0.182	0.168
	%TRR	1.8	0.8
XIV	mg/kg	0.242	0.316
	%TRR	2.4	1.6
抽出放射能	mg/kg	8.98	17.6
	%TRR	90.0	87.9

(3) さとうきび

さとうきび(品種: NCo 310)をポットに植え付け、高さ60~70cmの生育期に、水和剤に調製した [pyr-¹⁴C]エトキシスルフロンを90g ai/haの用量で3回葉面処理又は土壌処理し、処理0、7、32及び139日後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

葉面処理試験では処理139日後の処理葉から66.3%TARが回収され、非処理葉及び茎の放射能は1.6%TAR(0.0112 mg/kg以下)であった。収穫期(処理後139日後)の処理葉から回収された放射能の主要成分は未変化のエトキシスルフロン(33.0%TAR、7.83 mg/kg)であり、次いで代謝物II(4.3%TAR、1.02 mg/kg)、V(1.7%TAR、0.403 mg/kg)、XIII抱合体(1.3%TAR、0.308 mg/kg)、II抱合体(1.2%TAR、0.285 mg/kg)、XIII(0.9%TAR、0.213 mg/kg)及びVI(0.8%TAR、0.190 mg/kg)が認められた。

土壌処理では、収穫期における土壌の放射能濃度は91.2%TARであり、そのうち83.0%TARが土壌0~2.5cmに存在した。茎及び葉の放射能分布は、0.2%TAR(0.0029 mg/kg)及び1.6%TAR(0.0310 mg/kg)であった。葉において未変化的エトキシスルフロンは検出されず、代謝物Vが0.5%TAR(0.0102 mg/kg)認められた。茎における残留放射能濃度は0.01 mg/kg未満であったため、同部位の代謝物分析は行われなかった。

植物におけるエトキシスルフロンの主な代謝経路は、①スルホニルウレアの加

水分解反応による代謝物 II 及び IX の生成、②ピリミジン環メトキシ基の脱メチル化による代謝物 VI の生成であると考えられた。（参照 3、4）

（4）後作物

ポット上層 5 cm の土壤（砂質壤土）に水和剤に調製した[pyr-¹⁴C]エトキシスルフロンを 714 L/ha 又は 90.0 g ai/ha の用量で処理し、30、120 及び 364 日後にはれいしょ（品種：Quarta）、小麦（品種：Schirokko）、ほうれんそう（品種：Vital）、にんじん（品種：Nantaise）及びかぶ（品種：Champion）を植え付け、植物体内運命試験が実施された。

残留放射能濃度は小麦のわら、はれいしょの塊茎及びにんじんの葉でそれぞれ 0.0402 mg/kg、0.0268 mg/kg 及び 0.0672 mg/kg、可食部における放射能濃度は最高で小麦穀粒の 0.0027 mg/kg であり、各試料における残留放射能が微量であったため代謝物の分析は実施されなかった。（参照 4）

3. 土壌中運命試験

（1）好気的湛水土壤中運命試験

滅菌及び非滅菌の砂壤土（滋賀）を湛水し、20°Cで一週間プレインキュベーションした後、[pyr-¹⁴C]エトキシスルフロンを 0.12 mg/kg 乾土となるように処理し、好気的条件下、20°Cの暗所でインキュベーションし、処理 0、8、16、32（滅菌土壤）、33（非滅菌土壤）、64 及び 100 日後に土壤及び表面水を採取して土壤中運命試験が実施された。

エトキシスルフロンの推定半減期は、非滅菌土壤では 10 日であったのに対して、滅菌土壤では 120 日であり、エトキシスルフロンの湛水土壤中の分解には土壤微生物による寄与が大きいと考えられた。

非滅菌土壤及び滅菌土壤における分解物は表 10 に示されている。

非滅菌土壤では主要分解物として分解物 V 及び VI、微量分解物として II が認められた。滅菌土壤では主要分解物として分解物 II が認められ、分解物 V 及び VI は認められなかった。

エトキシスルフロンの湛水土壤における主要分解経路は、①O-脱メチル化による分解物 VI の生成及び VI のピリミジル基の酸化的開裂による V の生成の酸化的分解、②加水分解による分解物 II の生成であり、これらの分解物はさらに分解を受け、最終的に結合型残留物及び二酸化炭素が生成すると考えられた。（参照 3）

表 10 非滅菌土壤及び滅菌土壤における分解物 (%TAR)

土壤	処理後 日数	抽出放射能					残渣	$^{14}\text{CO}_2$	回収率
		エトキシ スルフロ ン	II	VI	V	計			
非滅菌 土壤	0	101	N.D.	N.D.	N.D.	101	1.72	-	103
	8	56.2	N.D.	36.3	N.D.	93.5	7.08	0.04	101
	16	26.3	0.79	42.8	N.D.	72.9	22.3	0.20	95.3
	33	14.6	N.D.	34.1	2.67	52.7	43.2	1.32	97.3
	64	1.15	0.86	10.2	18.6	31.4	56.7	3.93	92.1
	100	2.26	N.D.	13.4	19.0	34.6	56.6	4.58	95.8
滅菌土 壤	0	101	N.D.	N.D.	N.D.	101	1.72	N.D.	103
	16	66.3	32.6	N.D.	N.D.	99.1	N.D.	N.D.	99.1
	32	71.0	25.7	N.D.	N.D.	97.1	1.07	N.D.	98.1
	64	62.0	30.6	N.D.	N.D.	93.5	2.33	N.D.	95.8
	100	54.3	32.1	N.D.	N.D.	86.5	3.76	N.D.	90.2

- : 試料なし。

N.D. : 検出されず。

(2) 好気的土壤中運命試験

砂壌土（滋賀）を最大容水量の 60%で一週間 20±2°Cでプレインキュベーションした後、[pyr- ^{14}C]エトキシスルフロンを 20 mg/kg 乾土となるように処理し、好気的条件下、20±2°Cの暗所でインキュベートし、処理 0、8、16、30、60、120 及び 210 日後に土壤を採取して、土壤中運命試験が実施された。

各土壤からの放射能回収率及び抽出放射能の主要成分は表 11 に示されている。

エトキシスルフロンは処理後速やかに減少し、処理 210 日後に 18.4%TAR となった。処理 210 日後に分解物 II、VI 及び V がそれぞれ 15.5%TAR、3.45%TAR 及び 10.2%TAR 認められた。好気的土壤におけるエトキシスルフロンの推定半減期は 42 日と算出された。

エトキシスルフロンの好気的条件下での分解経路は好気的湛水条件下と同様であると考えられた。（参照 3）

表 11 各土壤からの放射能回収率及び抽出放射能の主要成分 (%TAR)

処理後日数	抽出物放射能					残渣	$^{14}\text{CO}_2$	揮発性有機物	回収率
	エトキシスルフロン	II	VI	V	計				
0	107	0.88	N.D.	N.D.	108	N.D.	—	—	108
8	84.5	5.59	3.75	0.87	95.3	3.34	0.06	0.01	98.7
16	73.8	5.60	5.39	2.41	88.8	6.44	0.25	<0.01	95.5
30	60.7	6.17	5.40	3.57	77.9	11.0	0.99	<0.01	89.8
60	45.6	13.2	6.03	6.05	73.5	16.9	3.29	0.09	93.8
120	32.4	16.3	4.72	6.59	61.8	23.3	4.86	0.17	90.1
210	18.4	15.5	3.45	10.2	50.8	22.1	19.1	0.48	92.4

—: 試料なし

N.D.: 検出されず

(3) 土壤吸着試験

[pyr- ^{14}C]エトキシスルフロンを用いて、3種類の土壤 [軽埴土(宮城、高知)、埴壤土(岡山)及び砂壤(宮崎)]における土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着定数 $K_{F\text{ads}}$ は 0.36~5.93、有機炭素含有率で補正した吸着係数 $K_{F\text{adsOC}}$ は 24~176 であった。(参照 3)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

エトキシスルフロンを pH 5 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に 13.2 mg/L となるように加えた後、25±1°C の暗所で 35 日間インキュベーションして加水分解試験が実施された。

未変化のエトキシスルフロンのほか、分解物 II、IX 及び XII が認められた。

エトキシスルフロンの加水分解速度は、酸性条件下で速い傾向がみられ、推定半減期は、pH 5、7 及び 9 でそれぞれ 64.6、259 及び 330 日と算出された。(参照 3)

(2) 水中光分解試験

滅菌自然水(ドイツ河川水、pH 8.3) 及び滅菌蒸留水(pH 4.6) に、[pyr- ^{14}C]エトキシスルフロンを 6 mg/L となるように添加し、25±2°C で 192 時間(滅菌自然水)又は 174 時間(滅菌蒸留水)、キセノンランプ(光強度: 219~323 W/m²、波長範囲: 290nm 未満をフィルターでカット)を照射して水中光分解試験が実施された。

滅菌自然水及び滅菌蒸留水とも、試験水では処理放射能の大部分(95%TAR 以

上) が回収され、いずれの採取時点でも揮発性放射能は微量であった。滅菌自然水では照射 192 時間後に、エトキシスルフロンは 44.0%TAR まで減少し、分解物として XI のスルホン酸塩が 24.2%TAR、分解物 II が 11.0%TAR、分解物 XI が 4.7%TAR 認められた。滅菌蒸留水では照射 174 時間後にエトキシスルフロンが 90.7%TAR を占め、分解物として XI が最大で 6.5%TAR 検出された。

滅菌自然水及び滅菌蒸留水における推定半減期はそれぞれ 6.26 日及び 58.2 日、北緯 35 度の春期太陽光換算でそれぞれ 57.0 日及び 537 日であった。

エトキシスルフロンの水中における主要分解経路は、エチル基、フェノール基、亜硫酸基及びカルバモイル基の連続的な解離による分解物 VIII、XI のスルホン酸塩、分解物 XI 及び分解物 II の生成が考えられた。(参照 3)

5. 土壌残留試験

水田状態では、火山灰・軽埴土(茨城)及び沖積・埴壤土(福岡)、畑地状態では洪積火山灰・軽埴土(茨城)及び洪積花崗岩・砂壤土(福岡)を用いて、エトキシスルフロン並びに分解物 II、V、VI、XI 及び XII のスルホン酸体を分析対象化合物とした土壤残留試験(容器内及び圃場(水田、畑地))が実施された。

エトキシスルフロンの推定半減期についての結果は表 12 に示されている。(参照 3)

表 12 土壌残留試験成績

試験		濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期(日)
				エトキシスルフロン
容器内試験 ¹⁾	水田状態	0.054 mg/kg	火山灰土・軽埴土	約 23
			沖積土・埴壤土	約 35
	畑地状態	0.5 mg/kg	洪積火山灰・軽埴土	約 6
			洪積花崗岩・砂壤土	約 3
圃場試験	水田状態	27.3 g ai/ha ^G	火山灰土・軽埴土	約 10
			沖積土・埴壤土	約 30
	水田状態	450 g ai/ha ^{WDG}	洪積火山灰・軽埴土	約 2

1) 純品を使用

G: 粒剤 WDG: 顆粒水和剤

6. 作物残留試験

水稻を用いてエトキシスルフロン及び代謝物 X を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

エトキシスルフロン及び代謝物 X は、全ての試料で検出限界未満であった。(参照 3)

7. 一般薬理試験

エトキシスルフロンのラット、マウス、ウサギ、イヌ及びネコを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表13に示されている。(参照3)

表13 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin法)	Wistarラット	雄 4 0、100、300、 1,000 (経口 ^a)	300	1,000	1,000 mg/kg 体重で軽度の歩行失調、皮膚血流の軽度の亢進等
	睡眠延長	ICRマウス	雄 5 雌 5 0、100、300、 1,000 (経口 ^a)	1,000	—	投与による影響なし
	傾斜板法	Wistarラット	雄 5 雌 5 0、100、300、 1,000 (経口 ^a)	1,000	—	投与による影響なし
	運動協調性	ICRマウス	雄 10 0、100、300、 1,000 (経口 ^a)	1,000	—	投与による影響なし
呼吸及び循環器系	血圧、心拍数、心機能、呼吸、血流量、心電図	ビーグル犬	雌 3 100→300→ 1,000 (麻酔下、十二指腸内 ^a)	300	1,000	1,000 mg/kg 体重で血圧、心拍数、左心室収縮期圧、左心室 dp/dt 最大値及び呼吸数等減少
自律神経系	血圧、心拍数、瞬膜収縮	ネコ	雌 3 100→300→ 1,000 (麻酔下、十二指腸内 ^a)	1,000	—	投与による影響なし
消化器系	炭酸末輸送能	ICRマウス	雄 10 0、100、300、 1,000 (経口 ^a)	100	300	300 mg/kg 体重以上で用量相関性の腸管運動阻害
	胃液分泌	Wistarラット	雄 10 0、100、300、 1,000 (麻酔下、十二指腸内 ^a)	300	1,000	1,000 mg/kg 体重で胃液量及びH ⁺ 分泌減
血液	凝固作用	Wistarラット	雄 10 0、100、300、 1,000	100	300	300 mg/kg 体重で全血凝固時間延長

系				(経口 ^a)			
	溶血作用	NZW ウサギ	雄 3	0.1、0.3、1.0 mg/mL (食塩水)	0.3 mg/mL	1.0 mg/mL	1.0 mg/mL で溶血作 用
腎 機 能	尿及び電 解質排泄	Wistar ラット	雄 8	0、10、30、 100、300、 1,000 (経口 ^a)	30	100	100 mg/kg 体重以上 で、電解質排泄の減少 1,000 mg/kg 体重で 1 時間後に尿量減少、24 時間後に増加

^a : 0.5% w/v CMC / 1% v/v Tween 80

→ : 順次投与

- : 最小作用量は設定されず

8. 急性毒性試験

エトキシスルフロン（原体）のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 14 に示されている。（参照 3）

表 14 急性毒性試験概要（原体）

投与 経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	3,420	2,910	自発運動の減少、歩行失調、腹這い運動、呼吸数の増加、うずくまり姿勢、高足歩行、立毛、腹側部の拘縮、腹臥位、側臥位、痙攣等 雌雄: 2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	NMRI マウス 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動の減少、棒状歩行、粗毛、不整呼吸等 雌雄: 5,000 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	>4,000	>4,000	うずくまり姿勢及び腹側部の拘縮、軽度の体重増加抑制 死亡例なし
吸入	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/m ³)		不整呼吸、歩行失調、自発運動の減少、粗毛、流涎 死亡例なし
		>3,550	>3,550	

代謝物及び原体混在物を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 15 に示されている。（参照 3）

表 15 急性経口毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験 物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
II	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	2,670		うずくまり姿勢、昏迷、呼吸数の増加、不整呼吸、あえぎ、流涙亢進、半眼等 雌雄: 2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
XII	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	1,480	2,430	自発運動の減少、うずくまり姿勢、腹側部の陥没、粗毛、不整呼吸等

				雄：1,250 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
IX	Wistar ラット 雄 5 匹	1,000	606	自発運動の減少、腹側部の陥没、棒状歩行、粗毛、うずくまり姿勢、不整呼吸及び呼吸数の増加等 雄：800 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：500 mg/kg 体重以上で死亡例
V	ICR マウス 雄 5 匹	>2,000		症状及び死亡例なし
X	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>2,000		症状及び死亡例なし
原体 混在 物①	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	3,100	2,110	自発運動の減少、腹側部の陥没、棒状歩行、うずくまり姿勢、不整呼吸、呼吸数の増加等 雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,250 mg/kg 体重以上で死亡例

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼粘膜において結膜の発赤、浮腫及び分泌物が認められたが、72 時間後には消失した。皮膚に対して刺激性は認められなかった。

Pirbright white モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 3)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 15 匹、うち雌雄各 10 匹/群は回復性をみるために 13 週間投与後 4 週間基礎飼料にて飼育) を用いた混餌 (原体 : 0, 1,000, 3,000 及び 9,000 ppm : 平均検体摂取量は表 16 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	9,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	78.4	238	768
	雌	85.6	256	810

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

認められた変化の大半は 4 週間で回復した。

9,000 ppm 投与群の雌で γ -Glob の有意な減少が認められたが、同投与群では TP が減少し、 γ -Glob の相対的な減少は認められなかったため、検体投与の影響とは考えられなかった。また、1,000 ppm 投与群の雄で β -Glob 及び γ -Glob の有意な減少が認められたが、他の血液生化学的項目に変化が認められなかつたことから、

検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雄で β -Glob 及び γ -Glob 減少等、雌で Alb 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄: 78.4 mg/kg 体重/日、雌: 85.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 17 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
9,000 ppm	<ul style="list-style-type: none">・体重増加抑制及び摂餌量減少・Bil 及び Alb 減少・APTT 延長・Glu 減少	<ul style="list-style-type: none">・体重増加抑制及び摂餌量減少・TP 減少・GGT 増加
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none">・TG 減少・β-Glob 及びγ-Glob 減少	・Bil 及び Alb 減少
1,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

NMRI マウス (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1,000、3,000 及び 9,000 ppm : 平均検体摂取量は表 18 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群	1,000 ppm	3,000 ppm	9,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	169	492
	雌	219	585

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、9,000 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm (雄: 492 mg/kg 体重/日、雌: 585 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 19 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
9,000 ppm	・小葉中心性肝細胞肥大	<ul style="list-style-type: none">・肝絶対及び比重量²増加・Glu 増加・小葉中心性肝細胞肥大・肝細胞脂肪化
3,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

² 体重比重量のことを比重量という (以下同じ。)。

(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)①

ビーグル犬(一群雌雄各4匹(対照群と5,000ppm群雌雄各2匹は、回復性をみるために90日間投与後4週間基礎飼料にて飼育した))を用いた混餌(0、400、2,000及び5,000ppm: 平均検体摂取量は表20参照)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表20 90日間亜急性毒性試験(イヌ)①の平均検体摂取量

投与群	400 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄 12.5	73.6	171
	雌 14.8	77.7	182

各投与群で認められた毒性所見は表21に示されている。

甲状腺ろ胞上皮過形成を除き、投与により観察された変化は回復性を示した。

本試験において400ppm以上投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮過形成が認められたので、無毒性量は雌雄とも400ppm未満(雄: 12.5 mg/kg 体重/日未満、雌: 14.8 mg/kg 体重/日未満)であると考えられた。(参照2、3)

表21 90日間亜急性毒性試験(イヌ)①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・Alb 減少	・γ-Glob 減少 ・肝絶対及び比重量増加
2,000 ppm		・甲状腺絶対及び比重量並びに対脳重量比 ³ 増加
400 ppm 以上	・甲状腺ろ胞上皮過形成	・甲状腺ろ胞上皮過形成 ³

³: 400 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、投与の影響と判断した。

(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)②

ビーグル犬(一群雌雄各4匹(対照群と2,000ppm群雌雄各2匹は、回復性をみるために90日間投与後4週間基礎飼料にて飼育した))を用いた混餌(0、20、200及び2,000ppm: 平均検体摂取量は表22参照)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。またイヌ①で認められた甲状腺の変化を確認するために本試験では、血中甲状腺ホルモン(T_3 及び T_4)、チロキシン結合グロブリン等並びに肝臓中のチトクロームP450、UDP-GT等が測定された。

表22 90日間亜急性毒性試験(イヌ)②の平均検体摂取量

投与群	20 ppm	200 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄 0.55	5.60	51.7
	雌 0.68	6.76	69.8

³ 脳重量に比した重量を対脳重量比という。

90日間亜急性毒性試験（イヌ）②で認められた毒性所見は表23に示されている。本試験では甲状腺のろ胞上皮の変化、肝臓の薬物代謝性酵素の変化はいずれの投与群においても認められなかつた。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雄で T_4 減少等、雌で T.Chol、 α_2 -Glob 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄 5.60 mg/kg 体重/日、雌 6.76 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照3、4）

表23 90日間亜急性毒性試験（イヌ）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・ T_4 減少 ・ γ -Glob 増加	・総脂質、PL、T.Chol、 α_2 -Glob 及び ALT [§] 増加 ・肝比重增加 [§]
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]: 統計学的有意差はないが、投与の影響と判断した。

90日間亜急性毒性試験（イヌ）①において全ての投与群で認められた甲状腺ろ胞上皮過形成は、イヌ②の試験ではいずれの投与群でも認められていないが、イヌ①の試験では 2,000 ppm 以上投与群雌で甲状腺の重量変化が認められていること、イヌ②の試験では 2,000 ppm 投与群雄で T_4 の減少が認められていること等を総合的に勘案し、投与による影響であると判断された。

したがって、イヌの亜急性毒性試験 2 試験（イヌ①及びイヌ②）を総合し、400 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮過形成が認められたので、イヌの亜急性毒性に対する無毒性量は、雌雄とも 200 ppm（雄：5.60 mg/kg 体重/日、雌：6.76 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

（5）28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

ラット（一群6匹）を用いた経皮（0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかつたので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照4）

（6）29日間亜急性吸入毒性試験（ラット）

ラット（一群雌雄各10匹）を用いた吸入による 29 日間（0、0.04、0.2 及び 1.0 mg/L：6 時間/日、5 日/週）暴露による吸入毒性試験が実施された。

1.0 mg/L/日暴露群において、不整呼吸、半眼及び流涎がみられた。また、1.0 mg/L/日暴露群雌で、軽度の喉頭上皮の扁平上皮化生及び軽度の過形成が認められた。

本試験において、1.0 mg/L/日暴露群で不整呼吸等が認められたので、無毒性量は0.2 mg/L/日であると考えられた。(参照4)。

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各6匹)を用いた混餌(0、125、500、2,000及び8,000 ppm: 平均検体摂取量は表24参照)投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

表24 1年間慢性毒性試験(イヌ)の平均検体摂取量

投与群		125 ppm	500 ppm	2,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.5	14.5	59.3	248
	雌	4.0	16.4	61.2	264

各投与群で認められた毒性所見は表25に示されている。

本試験において、2,000 ppm以上投与群の雌雄で慢性隔壁性肝炎等が認められたので、無毒性量は雌雄ともに500 ppm(雄14.5 mg/kg 体重/日、雌16.4 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照3、5)

表25 1年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制[§] ・TG、総脂質及びALP增加 ・肝比重量増加 ・甲状腺比重量増加 ・肝内胆管増生 ・胆嚢、顆粒状胆汁 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・TG、PL、T.Chol、総脂質及びALP增加 ・肝比重量増加 ・肝内胆管増生
2,000 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> ・慢性隔壁性肝炎[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・TG增加 ・慢性隔壁性肝炎
500 ppm以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]: 統計学的有意差はないが投与の影響と判断した

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

Wistarラット(主群(118週と殺群: 一群雌雄各50匹)、衛星群(52週と殺群: 一群雌雄各10匹、104週と殺群: 一群雌雄各20匹))を用いた混餌(原体: 0、80、800及び8,000 ppm: 平均検体摂取量は表26参照)投与による2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 26 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群	80 ppm	800 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.86	38.9
	雌	4.91	48.4
			402
			519

各投与群で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)は表27、腫瘍性病変の発生頻度は表28に示されている。

腫瘍性病変として、8,000 ppm投与群の雌において、子宮腺癌の発生頻度の有意な増加が認められた。

本試験において、8,000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は雌雄とも800 ppm(雄:38.9 mg/kg 体重/日、雌:48.4 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照3)

表 27 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・T.Chol 及び Bil 減少 ・T₄ 減少 ・カリウム增加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・γ-Glob (52週)、Glu 及び Bil 減少 ・T₃ 及び T₄ 減少 ・TSH 増加 ・子宮管腔拡張 ・甲状腺ろ胞囊胞増加
800 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 28 腫瘍性病変の発生頻度

投与群	0 ppm	80 ppm	800 ppm	8,000 ppm
子宮	腺癌	6/79	4/80	6/80
	腺腫	0/79	0/80	0/80
				22/79*
				2/79

*: p<0.01 (Fisher の直接確率検定)

(3) 2年間発がん性試験(マウス)

NMRIマウス(一群雌雄各70匹)を用いた混餌(原体:0、70、700及び7,000 ppm:平均検体摂取量は表29参照)投与による2年間発がん性試験が実施された。

表 29 2年間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群	70 ppm	700 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.95	101
	雌	13.4	132
			1,000
			1,310

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。
 検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかつた。
 本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 700 ppm (雄 : 101 mg/kg 体重/日、雌 : 132 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかつた。(参照 3)

表 30 2 年間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・卵巣リンパ球浸潤 ・腎動脈炎及び動脈周囲炎増加 ・角膜潰瘍増加
700 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 200, 1,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 31 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 31 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (mg/kg 体重/日)	P 世代	200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
		雄	雌	雄
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16.5	84.4	423
	雌	19.4	99.7	506
	F ₁ 世代	15.4	79.7	420
	雌	17.8	91.5	482

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において 5,000 ppm 投与群の親動物及び児動物の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄ともに 1,000 ppm (P 雄 : 84.4 mg/kg 体重/日、P 雌 : 99.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 79.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 91.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかつた。(参照 3)

表 32 2世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	5,000 ppm	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・卵巢及び子宮絶対重量、比重量及び対脳重量比減少	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・卵巢及び子宮絶対重量、比重量及び対脳重量比減少	・体重増加抑制及び摂餌量減少	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・卵巢絶対重量、比重量及び対脳重量比減少
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	5,000 ppm	・体重増加抑制 ・肝絶対重量、比重量及び対脳重量比減少	体重増加抑制	・体重増加抑制 ・肝絶対重量、比重量及び対脳重量比減少 ・精巣絶対重量、比重量及び対脳重量比減少	・体重増加抑制 ・肝絶対重量、比重量及び対脳重量比減少 ・卵巢絶対重量、比重量及び対脳重量比減少
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 20 匹）の妊娠 7～16 日に経口（原体：0、200、400、及び 800 mg/kg 体重/日、溶媒：Starch mucilage）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 400 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。胎児では、400 mg/kg 体重/日以上投与群で骨化遅延（頭蓋骨、胸骨分節）が、800 mg/kg 体重/日投与群で低体重、胎盤重量の減少、頭脛長の短縮、骨化遅延（椎体、肢指骨）が認められ、さらに同投与群では肋骨発生を伴う 14 胸椎の原基（過剰肋骨）及び第一腰椎の変異（腰肋骨）といった骨格変異が観察された。

本試験において 400 mg/kg 体重/日以上の母動物で体重増加抑制等が、胎児で骨化遅延等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児ともに 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 3、5）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

ヒマラヤンウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、25、63 及び 160 mg/kg 体重/日、溶媒：Starch mucilage）投与して、発生毒性試験が実施された。

160 mg/kg 体重/日投与群において、妊娠 17 日以降に 3 匹が膿出血し、流産又は早産が示唆された 2 匹がそれぞれ妊娠 18 日及び 28 日に切迫と殺された。同投

与群のその他の母動物において、体重増加抑制、摂餌量の減少、流産及び早産、生存胎児数減少並びに着床後死亡数増加がみられた。同投与群の胎児では、低体重、頭脛長の短縮、24時間後生存率の低下、胎盤重量減少、心尖部血腫、骨格変異(第13胸椎肋骨)が認められた。

160 mg/kg 体重/日投与群に観察された奇形(内水頭症(1例)、前肢後肢の彎曲又は反屈(2例)及び臍帯ヘルニア(1例))はいずれも背景データの範囲内であり、偶発的な所見と考えられた。

本試験において、160 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とともに 63 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照3、4)

1.3. 遺伝毒性試験

エトキシスルロン(原体)の細菌を用いたDNA修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞(V79)を用いた染色体異常試験、ヒト肺胞上皮由来細胞(A549)を用いたUDS試験並びにマウスを用いた小核試験が行われた。

結果は表33に示されているとおり、全て陰性であったことから、エトキシスルロンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照3、4)

表33 遺伝毒性試験概要(原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA修復試験 <i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45株)	①250~10,000 µg/ディスク(+/-S9) ⁴ ②200~2,000 µg/ディスク(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA株)	<i>S. typhimurium</i> : ①4~10,000 µg/7°V-T (+/-S9) ②0.8~2,500 µg/7°V-T (+/-S9) <i>E. coli</i> : ①4~10,000 µg/7°V-T (+/-S9) ②4~5,000 µg/7°V-T (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 チャイニーズハムスター肺由来細胞(V79)	① 1,000 µg/mL (+/-S9) (検体4時間処理、培養7時間) ② 100、500、1,000 µg/mL (+/-S9) (検体4時間処理、培養18時間) ③ 1,000 µg/mL (+/-S9) (検体4時間処理、培養28時間)	陰性
	UDS試験 ヒト肺胞上皮由来細胞(A549)	1~1,000 µg/mL(+/-S9)	陰性
in vivo	小核試験 NMRIマウス(骨髄細胞) (一群雌雄各5匹)	200、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

⁴代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 II 及び V (動物、植物及び土壤)、代謝物 IX (動物、植物及び加水分解)、代謝物 X (植物)、代謝物 XII (加水分解) 並びに原体混在物①の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 34 に示されているとおり、全て陰性であった。
 (参照 3)

表 34 遺伝毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代 謝 物	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	4~10,000 µg/ℓ N-ト (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	4~5,000 µg/ℓ N-ト (+/-S9)	陰性
				陰性
				陰性
				陰性
原体混在物①				

III. 食品健康影響評価

参考に挙げた資料を用いて農薬「エトキシスルフロン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴Cで標識したエトキシスルフロンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回投与後の血漿中濃度は低用量群で1時間後に、高用量群で2~6時間後に最高値に達し、投与後48時間の吸収率は少なくとも90.4%と算出された。投与後168時間の尿及び糞中に92.1~99.7%TARが排泄され、主要排泄経路は尿中であった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、T_{max}付近では胃及び消化管で高かったが、経時的に減少した。尿糞及び胆汁中の主要代謝物はIV、IV抱合体及びVIであった。

¹⁴Cで標識したエトキシスルフロンの植物体内運命試験の結果、残留放射能は土壤や処理葉に留まり、可食部への移行は最大でも0.15%TARであり、また、いずれの植物試料中にも10%TRRを超えて検出された代謝物は認められなかった。

エトキシスルフロン及び代謝物Xを分析対象とした水稻における作物残留試験の結果、エトキシスルフロン及び代謝物Xは全ての試料で検出限界未満であった。

各種毒性試験結果から、エトキシスルフロン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝・胆道系（慢性隔壁性肝炎等：イヌ）及び甲状腺（T₃及びT₄の減少）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、子宮腺癌の発生頻度が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をエトキシスルフロン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表35に示されている。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験の5.60 mg/kg 体重/日であり、この値を根拠として無毒性量を設定することが妥当と考えられた。イヌを用いた1年間慢性毒性試験においては、無毒性量として14.5 mg/kg 体重/日が得られていることから、亜急性毒性試験の無毒性量を根拠とすることによる追加の安全係数は不要であると判断された。

したがって、食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がイヌを用いた90日間亜急性毒性試験の5.60 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠とし、安全係数100で除した0.056 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.056 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	90日間
(投与方法)	混餌

(無毒性量)	5.60 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 35 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、1,000、 3,000、9,000 ppm	雄：- 雌：-	雄：78.4 雌：85.6	雄：238 雌：256 雌雄：体重增加抑 制等
		雄：0、78.4、 238、768 雌：0、85.6、 256、810	雄：APTT 延長等 雌：PT 延長等	雄： β -Glob 及び γ -Glob 減少等 雌：Alb 減少等	
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、80、800、 8,000 ppm	雌：38.9 雄：48.4 雌雄：体重增加抑 制等	雄：38.9 雌：48.4 雌雄：体重增加抑 制等	雄：3.86 雌：4.91 雌雄：Alb 減少等
		雄：0、3.86、 38.9、402 雌：0、4.91、 4.84、519	(雌で子宮腺癌 の増加)	(雌で子宮腺癌 の増加)	(雌で子宮腺癌 の増加)
2 世代 繁殖試験	2 世代 繁殖試験	0、200、 1,000、5,000 ppm	親動物及び児動 物： P 雄：16.5 P 雌：0、 16.5、84.4、 423 P 雌：0、 19.4、99.7、 506 F ₁ 雄：0、 15.4、79.7、 420 F ₁ 雌：0、 17.8、91.5、 482	親動物及び児動 物 P 雄：84.4 P 雌：99.7 F ₁ 雄：79.7 F ₁ 雌：91.5 親動物及び児動 物： 体重增加抑制等	親動物及び児動 物 P 雄：84.4 P 雌：99.7 F ₁ 雄：79.7 F ₁ 雌：91.5 親動物及び児動 物： 体重增加抑制等
			(繁殖能に対す る影響は認めら れない)	(繁殖能に対す る影響は認めら れない)	(繁殖能に対す る影響は認めら れない)
		0、200、400、 800	母動物：200 胎児：200 母動物：体重增加 抑制等 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認 められない)	母動物：200 胎児：200 母動物：体重增加 抑制等 胎児：骨化遅延等 (催奇形性は認 められない)	母動物：200 胎児：200 母動物：体重增加 抑制等 胎児：骨化遅延等 (催奇形性は認 められない)
発生毒性 試験	発生毒性 試験				

マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、1,000、 3,000、9,000 ppm	雄：492 雌：585	雄：492 雌：585	雄：492 雌：585
		雄：0、169、 492、1,520 雌：0、219、 585、1,990	雌雄：小葉中心性 肝細胞肥大等	雌雄：小葉中心性 肝細胞肥大等	雌雄：小葉中心性 肝細胞肥大等
	2年間 発がん性 試験	0、70、700、 7,000 ppm	雄： 雌：	雄：101 雌：132	雄：101 雌：132
		雄：0、9.95、 101、1,000 雌：0、13.4、 132、1,310	雄：眼窩外涙腺の 線維化 (発がん性は認められない)	雌雄：体重增加抑 制等 (発がん性は認められない)	雌雄：体重增加抑 制等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、25、63、 160	母動物：25 胎児：63 母動物：排便減少 等 ²⁾ 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)	母動物：63 胎児：63 母動物：体重增加 抑制等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)	母動物：63 胎児：63 母動物：体重增加 抑制等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0、400、 2,000、5,000 ppm	雄： 雌： 雄：0、12.5、 73.6、171 雌：0、14.8、 77.7、182	雄： 雌： 雌雄：甲状腺ろ胞 上皮過形成	雄： 雌： 雌雄：甲状腺ろ胞 上皮過形成
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0、20、200、 2,000 ppm	雌雄：6.2 雄：T ₄ 減少等 雌：総脂質上昇等	雄：5.60 雌：6.76 雄：T ₄ 減少等 雌：T.Chol增加 等	雄：51.7 雌：69.8 雌雄：毒性所見な し
	90日間 亜急性 毒性試験 ①及び② の総合評 価		雌雄：6.2 雌雄：甲状腺ろ胞 上皮過形成等	雄：5.60 雌：6.76 雌雄：甲状腺ろ胞 上皮過形成	雄：51.7 雌：69.8

1年間慢性 毒性試験	0、125、500、 2,000、8,000 ppm	雄：14.5 雌：16.4 雌雄：慢性隔壁性 肝炎	雄：14.5 雌：16.4 雌雄：慢性隔壁性 肝炎等	雄：14.5 雌：16.4 雌雄：慢性隔壁性 肝炎
	雄：0、3.5、 14.5、59.3、 248 雌：0、4.0、 16.4、61.2、 264	NOEL：6.2 SF：100 ADI：0.06	NOAEL：5.6 SF：100 ADI：0.056	NOAEL：3.86 SF：100 ADI：0.038
ADI 設定根拠資料	イヌ 90日間亜急 性毒性試験	イヌ 90日間亜急 性毒性試験	ラット 2年間慢性 毒性/発がん性併 合試験	

- : 無毒性量は設定できず NOAEL: 無毒性量 SF: 安全係数

① 無毒性量には、最少毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

② 体重増加抑制は認められなかった。

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	名称(略称)	化学名
I	エトキシスルフロン Hoe 095404	1-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)-3-(2-エトキシフェノキシスルホニル)尿素
II	Hoe 092944	2-アミノ-4,6-ジメトキシピリミジン
III	Hoe 119094	(4-ヒドロキシ-6-メトキシピリミジン-2-イル)尿素
IV	Hoe 131231	3-(4-ヒドロキシ-6-メトキシピリミジン-2-イル)-1-(2-ヒドロキシフェニルスルホニル)尿素
V	Hoe 136086	1-(2-エトキシフェノキシスルホニル)-3-グアニル尿素
VI	Hoe 126663	1-(2-エトキシフェノキシスルホニル)-3-(6-ヒドロキシ-4-メトキシピリミジン-2-イル)尿素
VII	Hoe 136875	3-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)-1-(2-エトキシ-5-ヒドロキシフェノキシスルホニル)尿素
VIII	Hoe 136087	3-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)-1-(2-ヒドロキシフェノキシスルホニル)尿素
IX	Hoe 111379	2-エトキシフェニルスルファメート
X	Hoe 147909	4,6-ジメトキシ-2-(N-β-D-グルコピラノシル)アミノピリミジン
XI	Hoe 099095	(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)尿素
XII	Hoe 110068	2-エトキシフェノール
XIII	M-7	Iのフェノキシ環のヒドロキシ体
XIV	Hoe 094206	2-アミノ-4,6-ジヒドロキシピリミジン
原体 混在 物①	—	—

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALS	アセト乳酸合成酵素
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスマニナーゼ (GPT)]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	血中薬物曲線下面積
Bil	ビリルビン
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
GGT	γグルタミルトランスフェラーゼ [=γグルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP)]
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PT	プロトロンビン時間
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDS	不定期DNA合成

<別紙3：作物残留試験成績>

分析対象物	作物名 (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試料調 製場所	使 用 回 数	PHI (日)	残留量 (mg/kg)				
						公的分析機関		社内分析機関		
						最高値	平均値	最高値	平均値	
エトキ シスル フロン	水稻 (玄米) 平成 7 年度	27.3	岩手	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				1	118	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				2	118	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			福岡	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				1	66	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				2	66	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	水稻 (稻わら) 平成 7 年度		岩手	0	—	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	
				1	118	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	
				2	118	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	
			福岡	0	—	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	
				1	66	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	
				2	66	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	
代謝物 X	水稻 (玄米) 平成 7 年度		岩手	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				1	118	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				2	118	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			福岡	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				1	66	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				2	66	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	水稻 (稻わら) 平成 7 年度		岩手	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				1	118	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				2	118	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			福岡	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				1	66	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				2	66	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	

栽培形態は露地、使用方法は灌水散布とし、0.21%粒剤が用いられた。

<参考>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件
(平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号)
- 2 食品健康影響評価について（平成 22 年 9 月 24 日付け厚生労働省発食安 0924 第 8 号）
- 3 農薬抄録 エトキシスルフロン（除草剤）（平成 22 年 6 月 3 日改定）：バイエル
クロップサイエンス株式会社、一部公表
- 4 APVMA: Japanase priority list response in support of Australian MRLs for
Ethoxysulfuron. (2009)

**エトキシスルフロンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）
についての意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成25年9月3日～平成25年10月2日

2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

3. 提出状況 1通

4. コメントの概要及びそれに対する食品安全委員会の回答

意見・情報の概要*	食品安全委員会の回答
<p>【意見1】</p> <p>資料は良く整理され分かり易いものです。以下の意見を述べさせていただきます。</p> <p>1. ADI値は妥当です。</p> <p>2. 当該農薬は海外で広く使用されている様子ですが、食物連鎖を鑑みると、畜産動物、とりわけ乳牛・山羊や肉牛あるいは鶏卵・鶏肉での蓄積性のデータは不十分なようです。もし、日本での上市を許可する前に、畜産動物における当該農薬の蓄積性データを検討した上で、再考したらばいかがでしょうか。</p> <p>3. 当農薬の毒性にひとつに、甲状腺ならびに子宮腺への影響が指摘されています。ヒトへの影響が急に現れるとは考えられません。現在、若い女子ならびに婦人においては、甲状腺疾患が多発しております。当該農薬との因果関係はありませんが、「甲状腺ならびに子宮線との壓がりへの影響」を考慮するに、行政側としては、関連する化合物群への注意は必要なではないでしょうか。</p>	<p>【回答1】</p> <p>1.～3.について 御意見ありがとうございます。 食品安全委員会は、今回設定したADIに基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えます。 いただいた御意見はリスク管理にも関係するものと考えられることから、リスク管理機関である厚生労働省及び農林水産省に伝えます。</p>

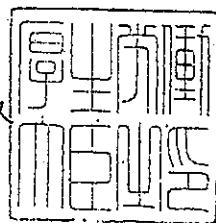
*頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。

厚生労働省発食安0612第5号
平成26年6月12日

薬事・食品衛生審議会

会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 田村憲久



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求める。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

エトベンザニド

平成26年7月10日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成26年6月12日付け厚生労働省発食安0612第5号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくエトベンザニドに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

エトベンザニド

今般の残留基準の検討については、魚介類への基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：エトベンザニド [Etobenzanid (ISO)]

(2) 用途：除草剤

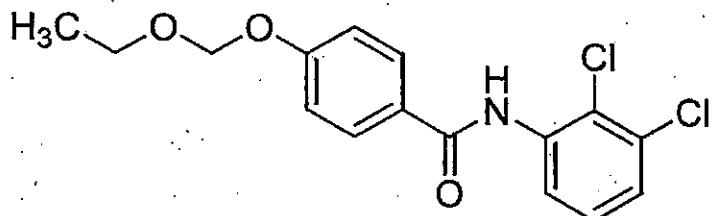
酸アミド系除草剤である。植物固有のタンパク質合成阻害により殺草活性を示すと考えられている。イネ科植物において種間選択性を示すため、水田雑草のうちノビエ以外の植物にはほとんど活性を示さない。

(3) 化学名

2',3'-dichloro-4-ethoxymethoxybenzanilide (IUPAC)

N-(2,3-dichlorophenyl)-4-(ethoxymethoxy)benzamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₆ H ₁₅ Cl ₂ NO ₃
分子量	340.20
水溶解度	0.923 mg/L (25°C)
分配係数	log ₁₀ P _{ow} = 4.3 (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

国内での使用方法

15.0%エトベンザニド・0.90%イマゾスルフロン・15.0%ダイムロン粒剤

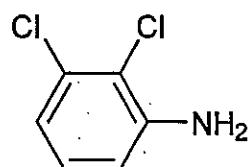
作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壤	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	エトベンザニドを含む農薬の総使用回数
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ ヘラオモダカ (北海道、東北、北陸) ヒルムシロ セリ コウキヤガラ (東北、九州の普通期) エゾノサヤヌカグサ (北海道) アオミドロ・藻類による表層はく離	移植後5~20日 (ノビエ 2.5葉期まで) 移植直後~15日 (ノビエ 2.5葉期まで) ただし、砂壌土 は移植後5~15日 (ノビエ 2.5葉期まで) 移植直後~15日 (ノビエ 2.5葉期まで)	砂壌土~ 埴土	1 kg/ 10 a	1回	湛水散布	北海道 東北、 北陸	2回以内
直播水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ ヘラオモダカ (北海道) ヒルムシロ セリ アオミドロ・藻類による表層はく離 (北海道、関東・東山・東海)	播種後5日~ ノビエ2葉期まで ただし、収穫 90日前まで	壤土~ 埴土 砂壌土~ 埴土			湛水散布又は無人ヘリコプターによる散布	北海道 全域 (北海道を除く)	

3. 作物残留試験

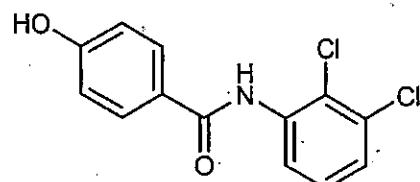
(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

- ・エトベンザニド
- ・2,3-ジクロロアニリン（以下、代謝物Eという）
- ・2',3'-ジクロロ-4-ヒドロキシベンズアニリド（以下、代謝物Fという）



代謝物E



代謝物F

② 分析法の概要

エトベンザニド、代謝物E及び代謝物F

試料からアセトンで抽出し、ジエチルエーテル・ヘキサン（1:1）混液に転溶する。アセトニトリル／ヘキサン分配を行った後、フロリジルカラムでエトベンザニド、代謝物E及び代謝物Fをそれぞれ分画する。代謝物Eはそのままガスクロマトグラフ（NPD）で定量し、エトベンザニドはシリカゲルカラムで精製した後、代謝物FはNH₂カラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ（UV）で定量する。

定量限界：エトベンザニド、代謝物E及び代謝物F 各0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留性試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. 魚介類への推定残留量

本剤については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準の設定について要請されている。このため、本剤の水産動植物被害予測濃度^{注1)}及び生物濃縮係数（BCF : Bioconcentration Factor）から、以下のとおり魚介類中の推定残留量を算出した。

(1) 水産動植物被害予測濃度

本剤が水田においてのみ使用されることから、エトベンザニドの水田 PECtier2^{注2)}を算出したところ、0.087 ppb となった。

(2) 生物濃縮係数

エトベンザニド（第一濃度区：0.04 ppm、第二濃度区：0.004 ppm）を用いた8週間の取込期間を設定したコイの魚類濃縮性試験が実施された。エトベンザニドの分析の結果から、BCF_{ss}^{注3)}は26（第一濃度区）、14（第二濃度区）と算出された。

(3) 推定残留量

(1)及び(2)の結果から、エトベンザニドの水産動植物被害予測濃度：0.087 ppb、BCR：26とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 0.087 \text{ ppb} \times (26 \times 5) = 11.31 \text{ ppb} \approx 0.011 \text{ ppm}$$

注1) 農薬取締法第3条第1項第6号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠

注2) 水田中や河川中での農薬の分解や土壤・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの。

注3) BCF_{ss}：定常状態における被験物質の魚体中濃度と水中濃度の比で求められたBCF。

（参考）：平成19年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書

5. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたエトベンザニドに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：4.4 mg/kg 体重/day

（動物種） ラット

（投与方法） 混餌

（試験の種類） 慢性毒性/発がん性併合試験

（期間） 2年間

安全係数：100

ADI : 0.044 mg/kg 体重/day

マウスの発がん性試験において、10,000ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度が増加し、同群の雄で肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた発生頻度が増加したが、メカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から、肝細胞腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

なお、評価に供された遺伝毒性試験の *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、*in vivo* 小核試験では陰性の結果が得られたので、エトベンザニドは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

6. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

エトベンザニドとする。

作物残留試験において、代謝物 E 及び代謝物 F の分析が行われているが、いずれも定量限界未満であることから、代謝物 E 及び代謝物 F は残留の規制対象には含めないこととする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質としてエトベンザニド（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までエトベンザニドが残留していると仮定した場合、食品摂取頻度・摂取量調査結果^{注1)}における各食品の平均摂食量に基づき試算される、1 日当たり摂取する農薬の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 3 参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	TMDI／ADI(%) ^{注2)}
国民平均	0.8
幼小児（1～6歳）	1.3
妊婦	0.5
高齢者（65歳以上）	0.8

注1) 平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書より

注2) TMDI試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

(別紙1)

エトベンザニド国内作物残留試験一覧表

農作物	試験 回数	試験条件				各化合物の残留量 ^(注1) (ppm) [エトベンザニド／代謝物E／代謝物F]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稻 (玄米)	2	7%粒剤	4kg/10a 散布	2回	100日	圃場A : <0.01/<0.01/<0.01 (#) ^(注2)
					99日	圃場B : <0.01/<0.01/<0.01 (#)
水稻 (玄米)	2	7%粒剤	4kg/10a 散布	2回	89日	圃場A : <0.01/-/- (#)
					89日	圃場B : <0.01/-/- (#)

注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下的作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「作物残留基準設定における暴露評価の精緻化に係る意見募集」）

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（）内に記載した。

注2) (#)：これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない試験条件を斜体で示した。

-: 分析せず

農薬名

エトベンザニド

(別紙2)

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)	0.1	0.1	○			
魚介類	0.02		申			推:0.011

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。
 「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

(別紙3)

エトベンザニド推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米(玄米をいう。)	0.1	16.4	8.6	10.5	18.0
魚介類	0.02	1.9	0.8	1.1	2.3
計		18.3	9.4	11.6	20.3
ADI比(%)		0.8	1.3	0.5	0.8

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成 7年11月28日 初回農薬登録
平成19年 7月30日 農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
平成19年 8月 6日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成26年 1月20日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成26年 6月12日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成26年 6月25日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

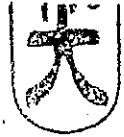
- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東 真 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野 泰雄 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
齊藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鶴渕 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申(案)

エトベンザニド

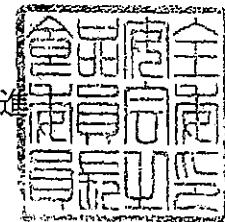
食品名	残留基準値 ppm
米(玄米をいう。)	0.1
魚介類	0.02



府食第70号
平成26年1月20日

厚生労働大臣
田村憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年8月6日付け厚生労働省発食安第0806005号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたエトベンザニドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりです。食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

エトベンザニドの一日摂取許容量を0.044 mg/kg 体重/日と設定する。

別添

農薬評価書

エトベンザニド

2014年1月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要 約.....	7
 I. 評価対象農薬の概要.....	 8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
 II. 安全性に係る試験の概要.....	 9
1. 動物体体内運命試験（ラット）.....	9
(1) 吸收.....	9
(2) 体内分布.....	9
(3) 代謝.....	10
(4) 排泄.....	12
2. 植物体体内運命試験（水稻）.....	14
(1) 水稻（幼苗）.....	14
(2) 水稻（収穫期）.....	15
3. 土壤中運命試験.....	16
(1) 好気的湛水土壤中運命試験.....	16
(2) 好気的土壤中運命試験①.....	16
(3) 好気的土壤中運命試験②.....	17
(4) 嫌気的湛水土壤中運命試験.....	17
(5) 減菌湛水土壤中運命試験.....	17
(6) 土壤吸着試験.....	18
4. 水中運命試験.....	18
(1) 加水分解試験.....	18
(2) 水中光分解試験.....	19
5. 土壤残留試験.....	19
6. 作物等残留試験.....	19
(1) 作物残留試験.....	19

(2) 魚介類における最大推定残留値	20
(3) 推定摂取量	20
7. 一般薬理試験	20
8. 急性毒性試験	22
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	22
10. 亜急性毒性試験	22
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	22
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	23
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	24
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	24
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	24
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	25
12. 生殖発生毒性試験	26
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	26
(2) 発生毒性試験(ラット)	27
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	28
13. 遺伝毒性試験	28
14. その他の試験	29
(1) マウスを用いた薬物代謝酵素誘導確認試験	29
(2) マウスを用いた細胞増殖活性確認試験	29
 III. 食品健康影響評価	31
・別紙1：代謝物/分解物略称	35
・別紙2：検査値等略称	35
・別紙3：作物残留試験成績	37
・参照	38

<審議の経緯>

1995年 11月 28日 初回農薬登録
2007年 7月 30日 農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
2007年 8月 6日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0806005 号）、関係書類の接受（参照 1~34）
2007年 8月 9日 第 202 回食品安全委員会（要請事項説明）
2007年 9月 5日 第 15 回農薬専門調査会総合評価第一部会
2011年 12月 1日 追加資料受理（参照 38）
2012年 9月 4日 第 20 回農薬専門調査会評価第一部会
2013年 8月 12日 追加資料受理（参照 39、40）
2013年 9月 3日 第 30 回農薬専門調査会評価第一部会
2013年 11月 19日 第 98 回農薬専門調査会幹事会
2013年 11月 25日 第 494 回食品安全委員会（報告）
2013年 11月 26日 から 12月 25 日まで 国民からの意見・情報の募集
2014年 1月 16日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2014年 1月 20日 第 500 回食品安全委員会（報告）
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)
見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
小泉直子（委員長代理*）	見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正	野村一正
畠江敬子	畠江敬子	畠江敬子
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常

* : 2007年2月1日から

* : 2009年7月9日から

* : 2011年1月13日から

** : 2007年4月1日から

(2012年7月1日から)

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平冽子

村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士(座長)	三枝順三	西川秋佳**
林 真(座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友惠
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 真	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貢寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎***	若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士(座長)	佐々木有	平塚 明
林 真(座長代理)	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友惠	
三枝順三***	根本信雄	

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人(座長)
林 真(座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人(座長)
西川秋佳*(座長代理)
三枝順三(座長代理**)
赤池昭紀

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子(座長)
赤池昭紀(座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑(座長)
松本清司(座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友惠

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三(座長)
納屋聖人(座長代理)

小野 敦
佐々木有

永田 清
八田稔久

浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		* : 2013年9月30日まで
		** : 2013年10月1日から

<第 20 回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

林 真 平塚 明

<第 30 回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

林 真 平塚 明

<第 98 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 西川秋佳 林 真

要 約

アニリド系除草剤である「エトベンザニド」(CAS No. 79540-50-4)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（水稻）、作物等残留、亜急性毒性（ラット及びマウス）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、エトベンザニド投与による影響は主に肝臓（重量増加、肝細胞肥大、変異肝細胞巣等）及び腎臓（腎尿細管上皮細胞の変性：ラット）に認められた。催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

マウスを用いた発がん性試験において、10,000 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度の増加が、同群の雄で肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた発生頻度の増加が認められたが、メカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から、肝細胞腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラット2世代繁殖試験において、受胎率の低下、交配期間延長及び膣開口の遅延等が認められた。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をエトベンザニド（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の4.4 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.044 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：エトベンザニド

英名：etobenzanid (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2',3'-ジクロロ-4-エトキシメトキシベンズアニリド

英名：

CAS (79540-50-4)

和名：N(2,3-ジクロロフェニル)-4-(エトキシメトキシ)ベンザミド

英名：N(2,3-dichlorophenyl)-4-(ethoxymethoxy)benzamide

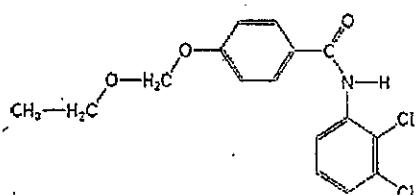
4. 分子式

C₁₆H₁₅Cl₂NO₃

5. 分子量

340.18

6. 構造式



7. 開発の経緯

エトベンザニドは、保土谷化学工業株式会社によって開発されたアニリド系除草剤であり、水田雑草のうちノビエ以外の植物にはほとんど活性を示さない。作用機構は、植物に固有のタンパク質合成阻害によるものと推定されている。

日本では1995年に初回農薬登録されており、今回、魚介類に係る基準値設定の要請がなされている。海外での登録はなされていない。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（[II-1.～4.]）は、エトベンザニドのアニリン環の炭素を¹⁴Cで標識したもの（[ani-¹⁴C]エトベンザニド）及びフェノキシ環の炭素を¹⁴Cで標識したもの（[phe-¹⁴C]エトベンザニド）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からエトベンザニドに換算した値（mg/kg又はμg/g）を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験（ラット）

（1）吸収

①血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各3匹）に[ani-¹⁴C]エトベンザニドを25 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）又は500 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移試験が実施された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

血漿中放射能濃度推移には、性別及び用量による差が認められた。低用量群においては、雌雄とも吸収は速やかであった。雄では二相性、雌では一相性の一次減衰を示した。 $T_{1/2}$ は雄より雌が長かった。

高用量群においては、雄では低用量時よりも吸収が遅くなる傾向が認められた。 C_{max} は雌雄で差が認められた。減衰は低用量群と同じく雄では二相性、雌では一相性を示し、 $T_{1/2}$ は雄より雌が長かった。（参照1、2、38、39）

表1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	25 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	1.5	0.7	4.0	1.0
C_{max} (μg/mL)	6.34	4.20	59.2	24.2
$T_{1/2}$ (hr)	5.3	18	7.6	15
AUC (hr · μg/mL)	37.7	34.1	619	278

②吸収率

胆汁排泄試験[1.(4)③]における投与後48時間の胆汁、尿の放射能量の合計から、エトベンザニドの経口投与後の吸収率は低用量投与群で少なくとも69.7%、高用量投与群で少なくとも32.9%と算出された。（参照1、2、38、39）

（2）体内分布

SD ラット（一群雌雄各9匹）に、[ani-¹⁴C]エトベンザニド及び[phe-¹⁴C]エトベンザニドの放射能等量混合物を低用量及び高用量で単回経口投与し、体内分布

試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

放射能濃度は、低用量群の雄の脂肪を除いた全ての組織で T_{max} 付近に最高濃度となり、以降、経時的に低下したが、低下速度は全ての組織で血漿よりも遅かった。低用量群の雄の脂肪では、経時的に僅かに増加し、投与 48 時間後に最高となった。いずれの投与群においても、 T_{max} 付近では腎臓及び肝臓の濃度が高く、他の組織では血漿中濃度未満であった。48 時間後では多くの組織が血漿中濃度以上であったが、最も高かったのは脂肪、腎臓及び肝臓であった。

表 2 主要組織における残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与量	性別	T_{max} 付近*	48 時間後
25 mg/kg 体重	雄	腎臓(13.5)、肝臓(12.2)、 血漿(5.37)	脂肪(1.35)、腎臓(0.68)、肝臓(0.62)、甲状腺(0.34)、副腎(0.24)、 皮膚(0.23)、肺(0.13)、骨髓(0.12)、脾臓(0.12)、脾臓(0.12)、心臓 (0.09)、筋肉(0.06)、血漿(0.04)
	雌	腎臓(14.8)、肝臓(12.1)、 血漿(5.77)	腎臓(1.49)、肝臓(0.91)、甲状腺(0.38)、脂肪(0.33)、副腎(0.25)、 子宮(0.25)、骨髓(0.24)、卵巣(0.21)、脾臓(0.18)、心臓(0.16)、肺 (0.16)、脾臓(0.16)、皮膚(0.15)、筋肉(0.09)、血漿(0.07)
500 mg/kg 体重	雄	腎臓(115)、肝臓(80)、 血漿(57)	脂肪(14)、腎臓(4.0)、肝臓(3.3)、副腎(2.1)、皮膚(2.1)、肺(1.5)、 脾臓(0.97)、心臓(0.75)、脾臓(0.60)、筋肉(0.42)
	雌	腎臓(77)、肝臓(54)、 血漿(54)	腎臓(8.1)、脂肪(7.0)、肝臓(6.0)、甲状腺(4.3)、骨髓(3.1)、皮膚 (2.7)、副腎(1.8)、肺(1.7)、卵巣(1.4)、脾臓(1.3)、心臓(1.2)、脾 臓(1.1)、子宮(0.99)、血漿(0.75)

* : 低用量群では投与 1 時間後、高用量群では投与 2 時間後

さらに、排泄試験 [1. (4) ① 及び ②] で用いたラットの投与 120 時間後における体内分布についても検討された結果、[ani-¹⁴C]エトベンザニド投与群では肝臓、腎臓、肺、血液及び副腎を除く組織で検出限界未満であったが、[phe-¹⁴C]エトベンザニド投与群では大部分の組織から検出され、中でも腎臓、肝臓、脂肪、副腎及び甲状腺で高かった。反復投与による影響は認められなかった。（参照 1、2、38、39）

(3) 代謝

[ani-¹⁴C]エトベンザニド及び[phe-¹⁴C]エトベンザニドを用いた排泄試験 [1. (4) ① 及び ②] で得られた SD ラットの投与後 48 時間の尿及び糞、[ani-¹⁴C]エトベンザニドを用いた胆汁排泄試験 [1. (4) ③] で得られた SD ラットの投与後 24 時間（低用量群）及び投与後 48 時間（高用量群）の胆汁並びに[ani-¹⁴C]エトベンザニド及び[phe-¹⁴C]エトベンザニドの放射能等量混合物を用いた体内分布試験 [1. (2)] で得られた SD ラットの腎臓、肝臓及び血漿を試料として、エトベンザニドの代謝物同定・定量試験が実施された。

単回及び反復投与時の尿及び糞における代謝物は表3に示されている。

尿中では、[ani-¹⁴C]エトベンザニド投与群の主要代謝物はB、E及びFの抱合体であった。そのほかC、D及びGの抱合体が検出されたが、いずれも10%TAR未満であった。反復投与による代謝物パターンへの影響は認められなかった。[phe-¹⁴C]エトベンザニド投与群の主要代謝物はFの抱合体、Hのグリシン抱合体及びIのグリシン抱合体であった。そのほかDの抱合体、H及びIが検出されたが、いずれも5%TAR未満であった。両標識体とともに未変化のエトベンザニドは検出されなかった。

糞中の主要成分はエトベンザニドであり、低用量群では16.7～24.7%TAR、高用量群では62.3～72.9%TARを占めた。同定された代謝物はFのみであった。標識位置の違い及び反復投与による代謝物パターンへの影響は認められなかった。

胆汁中では、主要代謝物としてFの抱合体が2.5～11.2%TAR検出された。ほかに、少量のIのグリシン抱合体が[phe-¹⁴C]エトベンザニド投与群でのみ検出された。エトベンザニドは検出されなかった。

腎臓、肝臓及び血漿では、主要代謝物としてFの抱合体及びIが検出され、さらに腎臓及び肝臓ではFも検出された。

エトベンザニドはラット体内において、①エトキシメチル基の脱離によるFの生成とそれに続く芳香環の水酸化によるM、N及びDの生成並びに②アミド結合の加水分解によるE及びIの生成とそれに続く酸化、という2つの主要代謝経路で代謝された後、さらに抱合化されると考えられた。（参照1、2、38、39）

表3 尿及び糞における代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	性別	試料	エトベンザニド	代謝物
[ani- ¹⁴ C] エトベンザニド	25 mg/kg 体重	雄	尿	—	F抱合体(15.9)、B抱合体(15.4)、E抱合体(10.5)、C抱合体(6.5)、G抱合体(2.8)、D抱合体(2.6)
			糞	17.6	F(6.3)
	25 mg/kg 体重 反復投与	雌	尿	—	B抱合体(23.7)、F抱合体(9.8)、C抱合体(6.6)、E抱合体(6.5)、D抱合体(5.6)、G抱合体(4.2)
			糞	19.6	F(1.8)
	500 mg/kg 体重	雄	尿	—	F抱合体(16.9)、B抱合体(15.0)、E抱合体(13.6)、C抱合体(5.2)、G抱合体(3.3)、D抱合体(2.3)
			糞	20.6	F(3.3)
[phe- ¹⁴ C] エトベンザニド	25 mg/kg 体重	雌	尿	—	B抱合体(19.4)、C抱合体(8.7)、E抱合体(6.8)、D抱合体(5.9)、F抱合体(4.8)、G抱合体(1.1)
			糞	18.3	F(2.3)
	500 mg/kg 体重	雄	尿	—	B抱合体(7.8)、E抱合体(5.0)、F抱合体(4.8)、C抱合体(2.4)、G抱合体(1.7)、D抱合体(1.1)
			糞	67.1	F(1.9)
	500 mg/kg 体重	雌	尿	—	B抱合体(9.4)、E抱合体(4.0)、C抱合体(3.3)、F抱合体(2.7)、D抱合体(1.8)、G抱合体(0.2)
			糞	68.4	F(0.9)

(4) 排泄

①単回経口投与

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [ani-¹⁴C] エトベンザニド及び [phe-¹⁴C] エトベンザニドを低用量又は高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 48 時間及び 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

低用量群では、投与後 120 時間の糞尿中に 99.0~100%TAR が排泄され、このうち尿中に 58.6~66.4%TAR、糞中に 30.3~40.6%TAR が排泄された。投与 120

時間後のカーカス¹中に残存する放射能は 1.0%TAR 未満であった。

高用量群では、投与後 120 時間の糞尿中に 96.3~104%TAR が排泄され、このうち尿中に 21.4~29.5%TAR、糞中に 71.8~78.4%TAR が排泄された。投与 120 時間後のカーカス中に残存する放射能は 0.5%TAR 未満であった。

全ての投与群においてエトベンザニドの排泄は速やかであり、ほとんどが 48 時間以内に排泄された。低用量群では主に尿中、高用量群では主に糞中に排泄され、投与量による差が認められた。標識位置及び雌雄による排泄パターンの差は認められなかった。(参照 1、2、38、39)

表 4 投与後 48 時間及び 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	[ani- ¹⁴ C]エトベンザニド						[phe- ¹⁴ C]エトベンザニド					
	25 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重		25 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重		雄		雌	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 48 時間	62.8	35.9	64.9	33.0	28.4	74.1	24.8	74.0	57.0	40.3	63.6	28.5
投与後 120 時間*	64.0	36.1	65.7	33.3	29.5	74.6	25.7	75.3	58.6	40.6	66.4	30.3
											24.5	71.8
											21.4	78.4

* : 投与後 120 時間の尿にはケージ洗液を含む。

②反復経口投与

SD ラット(一群雌雄各 5 匹)に非標識エトベンザニドを 25 mg/kg 体重/日で 14 日間反復経口投与した後、[ani-¹⁴C]エトベンザニドを低用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 48 時間及び 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 120 時間の糞尿中に 96.3~97.3%TAR が排泄され、このうち尿中に 59.3 ~63.9%TAR、糞中に 32.4~38.0%TAR が排泄された。投与 120 時間後のカーカス中に残存する放射能は 0.3%TAR 未満であった。低用量単回経口投与群と同様、エトベンザニドの排泄は速やかであり、主に尿中に排泄された。反復投与による排泄パターンへの影響は雌雄ともに認められなかった。(参照 1、2、38、39)

表 5 投与後 48 時間及び 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	[ani- ¹⁴ C]エトベンザニド			
	25 mg/kg 体重			
性別	雄	雌		
試料	尿	糞	尿	糞
投与後 48 時間	61.9	31.9	56.8	37.0
投与後 120 時間*	63.9	32.4	59.3	38.0

* : 投与後 120 時間の尿にはケージ洗液を含む。

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという(以下同じ。)。

③胆汁排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に [ani-¹⁴C]エトベンザニドを低用量及び高用量で、又は [phe-¹⁴C]エトベンザニドを低用量で単回経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 6 に示されている。

投与後 48 時間の胆汁中に、低用量群では 19.6～38.7%TAR、高用量群では 13.8～14.7%TAR が排泄された。胆汁への排泄は個体差が大きく、標識位置及び雌雄による差は明確でなかったが、腸肝循環が認められた。（参照 1、2、38、39）

表 6 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

投与量	[ani- ¹⁴ C]エトベンザニド			[phe- ¹⁴ C]エトベンザニド		
	25 mg/kg 体重	500 mg/kg 体重		25 mg/kg 体重		
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿*	50.1	32.7	18.2	22.4	40.3	37.1
糞	21.8	27.7	42.2	57.3	25.6	21.7
胆汁	19.6	38.7	14.7	13.8	30.2	36.9

* : 尿にはケージ洗液を含む。

2. 植物体体内運命試験（水稻）

（1）水稻（幼苗）

水稻（品種：初星）の 4～5 葉期に、[phe-¹⁴C]エトベンザニドを水耕液に 1 mg/L の濃度で添加し、処理直後の水耕液並びに処理 6、24、48 及び 72 時間後の稻及び水耕液を採取して植物体内運命試験が実施された。

各試料における総残留放射能は表 7 に示されている。

放射能の総回収率は 84.7～92.6%TAR であった。根部の総残留放射能は、処理 6 時間後の 14.9%TAR から処理 72 時間後には 34.6%TAR に増加したが、茎葉部の総残留放射能は処理 72 時間後でも 3.2%TAR であった。

水耕液中の主要成分はエトベンザニドであり、処理直後には 87.6%TAR であったが、処理 48 時間後には 27.5%TAR に減少した。これに伴って代謝物 I が一時的に増加し、処理 48 時間後には 13.8%TAR になったが、やがて減少して処理 72 時間後には 6.6%TAR になった。根部における主要成分はエトベンザニド及び I であったが、いずれも 10%TAR を超えなかつた。ほかに J、F 及び H がそれぞれ 0.1～3.1%TAR 検出された。茎葉部では F、I 及び H が検出されたが、いずれも 0.6%TAR 以下と微量であった。

水耕液に添加されたエトベンザニドは稻幼苗の根部から吸収されるが、茎葉部への移行は少なく、根部における代謝も速やかであると考えられた。（参照 1、3、38、39）

表7 各試料における総残留放射能 (%TAR)

試料	処理直後	6時間後	24時間後	48時間後	72時間後
水耕液	91.0	77.4	54.3	47.0	52.6
稻	根部	14.9	29.7	37.1	34.6
	茎葉部	0.3	0.7	1.6	3.2

／：試料採取せず

(2) 水稻(収穫期)

水稻(品種:初星)のワグネルポット移植一週間後に、[phe-¹⁴C]エトベンザニド及び[ani-¹⁴C]エトベンザニドを3,000 g ai/haの割合で水面処理し、処理30日後、出穂期(処理60日後)及び収穫期(処理100又は120日後)に植物体、土壤及び水(処理30日後のみ)を採取して植物体内運命試験が実施された。

各試料における総残留放射能は表8に示されている。

放射能の総回収率は、[phe-¹⁴C]エトベンザニド処理区では処理30日後で88.8%TAR、収穫期では57.4%TARと減少した。[ani-¹⁴C]エトベンザニド処理区の収穫期では69.7%TARであった。いずれの試料採取時においても、放射能は50.7~86.4%TAR(総回収率の88%以上)が土壤から検出され、植物に吸収された放射能の71~84%(1.8~5.7%TAR)は根部に存在していた。穂への移行は僅か(0.1%TAR)であったが、[phe-¹⁴C]エトベンザニド処理区の玄米には0.4%TAR(1.49 mg/kg)が存在した。

玄米では、[phe-¹⁴C]エトベンザニド処理区でEが0.001 mg/kg検出されたが、エトベンザニド及び他の代謝物は定量限界(0.001 mg/kg)未満であった。また、数種類の未同定代謝物が認められたが、いずれも0.001~0.006 mg/kgと低く、大部分は天然成分のデンプンとして存在していた。根、茎及び葉からはエトベンザニドのほか、[phe-¹⁴C]エトベンザニド処理区ではF、I及びH、[ani-¹⁴C]エトベンザニド処理区ではF及びEが検出された。なお、幼苗を用いた試験[2.(1)]で検出されたJは定量限界未満であった。(参照1、4、38、39)

表8 各試料における総残留放射能 (%TAR)

試料	[phe- ¹⁴ C]エトベンザニド		[ani- ¹⁴ C]エトベンザニド	
	処理30日後	出穂期 (処理60日後)	収穫期 (処理120日後)	収穫期 (処理100日後)
田面水	<0.1			
土壤	86.4	60.4	50.7	62.9
根	1.8	3.9	5.4	5.7
茎	0.4	0.9	0.6	0.5
葉	0.2	0.6	0.3	0.5
穂		0.1		
穀殻			<0.1	<0.1
玄米			0.4	0.1

／：試料採取せず

エトベンザニドの水稻における主要代謝経路は、アミド結合の加水分解及びエトキシメチルエーテル結合の開裂による I、E、F 及び H の生成とそれに続く抱合体の形成、あるいはさらに代謝されて最終的に植物成分に再構成されるものと考えられた。

3. 土壤中運命試験

(1) 好気的湛水土壤中運命試験

埴壤土及び軽埴土（いずれも茨城）に[ani-¹⁴C]エトベンザニド及び[phe-¹⁴C]エトベンザニドを、3 mg/kg 乾土（3,000 g ai/ha に相当）となるよう添加し、25°C の湛水、暗条件下で 112 日間インキュベートして土壤中運命試験が実施された。

エトベンザニドは好気的湛水条件下で急速に分解し、処理直後には 82.7～93.3%TAR 存在したが、処理 112 日後には 12.8～17.7%TAR になった。推定半減期は 6.5～11.6 日と算出された。[ani-¹⁴C]エトベンザニド処理土壤での主要分解物は E（最大で処理 56 日後に 27.2%TAR）及び F（最大で処理 28、56 日後に 8.1%TAR）であった。CO₂の発生は 0.1～0.6%TAR と少なかった。[phe-¹⁴C]エトベンザニド処理土壤での主要分解物は I（最大で処理 7 日後に 33.9%TAR）及び F（最大で処理直後に 10.9%TAR）であった。ほかに微量分解物として H が認められ、CO₂の発生は最高で 22.0%TAR であった。（参照 1、5、38、39）

(2) 好気的土壤中運命試験①

埴壤土（茨城）に[ani-¹⁴C]エトベンザニド及び[phe-¹⁴C]エトベンザニドを、10.7 mg/kg 乾土（8,000 g ai/ha 相当）となるよう添加し、25°C の暗条件下でそれぞれ 90 日間及び 59 日間インキュベートして土壤中運命試験が実施された。

[phe-¹⁴C]エトベンザニド処理では、処理後抽出性放射能が急速に減少し、アセトニトリル抽出画分で処理 0 日の 97.6%TAR から処理 59 日後に 3.9%TAR となった。一方、揮発性物質が最大で処理 30 日後に 51.2%TAR 認められた。処理 59 日後の抽出画分において、未変化のエトベンザニドが 3.3%TAR、分解物として F が 1.3%TAR 認められた。ほかに分解物 I が処理 1 日後に 6.2% 認められたが、処理 59 日後には 0.1%TAR 未満となった。分解物 H はいずれの採取時期においても 0.1%TAR 未満であった。

[ani-¹⁴C]エトベンザニド処理では、アセトニトリル抽出画分の放射能は処理 0 日の 96.2%TAR から処理 90 日後に 30.5%TAR に減少した。揮発性物質は最大で処理 90 日後の 4.4%TAR であった。処理 90 日後の抽出画分において未変化のエトベンザニドが 1.4%TAR、分解物として E 及び F がそれぞれ 30.8%TAR 及び 0.9%TAR 認められた。

エトベンザニドの推定半減期は 3.7 日、分解物 E の推定半減期は 73 日と算出された。（参照 1、38、39、42）

(3) 好気的土壤中運命試験②

埴壌土及び軽埴土（いずれも茨城）に[ani-¹⁴C]エトベンザニド及び[phe-¹⁴C]エトベンザニドを、3 mg/kg 乾土（3,000 g ai/ha 相当）となるよう添加し、25°C の暗条件下で 28 日間インキュベートして、土壤中運命試験が実施された。

好気的条件下でもエトベンザニドの分解は速やかであった。エトベンザニドは、処理直後では 90.1～94.3%TAR、処理 28 日後では 13.5～21.8%TAR となり、推定半減期は 6.1～7.8 日と算出された。分解物は湛水条件下と同じものが認められ、[ani-¹⁴C]エトベンザニド処理土壤では E（最大で処理 5 日後に 16.6%TAR）及び F（最大で処理 28 日後に 14.5%TAR）が、[phe-¹⁴C]エトベンザニド処理土壤では I（最大で処理 1 日後に 21.8%TAR）、F（最大で処理 1 日後に 12.1%TAR）及び微量の H が認められた。CO₂の発生は最高で 43.0%TAR であった。（参照 1、5、38、39）

(4) 嫌気的湛水土壤中運命試験

[ani-¹⁴C]エトベンザニド及び[phe-¹⁴C]エトベンザニドを、埴壌土及び軽埴土（いずれも茨城）に 3 mg/kg 乾土（3,000 g ai/ha 相当）となるよう添加し、25°C の嫌気的湛水、暗条件下で 168 日間インキュベートして土壤中運命試験が実施された。

嫌気的湛水条件下においても、エトベンザニドの分解は速やかであった。エトベンザニドは、処理直後では 80.4～87.6%TAR であったが、処理 168 日後には 11.5～17.1%TAR となり、推定半減期は 7.5～18.7 日と算出された。分解物は好気的湛水条件下と同じものが認められ、[ani-¹⁴C]エトベンザニド処理土壤では E（最大で処理 112 日後に 39.1%TAR）及び F（最大で処理 7 日後に 8.0%TAR）が、[phe-¹⁴C]エトベンザニド処理土壤では I（最大で処理 28 日後に 42.1%TAR）、F（最大で処理直後に 8.2%TAR）及び微量の H が認められた。CO₂の発生は認められなかった。（参照 1、5、38、39）

(5) 減菌湛水土壤中運命試験

減菌した埴壌土及び軽埴土（いずれも茨城）に[phe-¹⁴C]エトベンザニドを、3 mg/kg（3,000 g ai/ha 相当）乾土になるよう添加し、25°C の湛水、暗条件下で 28 日間インキュベートして土壤中運命試験が実施された。

減菌湛水条件下でのエトベンザニドの分解は遅く、処理 28 日後においても 65.5～70.8%TAR 認められた。推定半減期は 62.4～70.9 日と算出された。分解物は好気的及び嫌気的湛水土壤と同じものが認められたが、主要分解物は F（最大で処理 28 日後に 25.0%TAR）であり、I 及び H はともに微量であった。CO₂の発生は認められなかった。（参照 1、5、38、39）

エトベンザニドは滅菌湛水条件以外では急速に分解された。土壤における主要分解経路は、アミド結合の加水分解及びエトキシメチルエーテル結合の開裂によるI、E、F及びHの生成であった。また、これらの生成物はフェノール環の開裂により、CO₂や土壤結合性物質に変換されると考えられた。

(6) 土壌吸着試験

4種類の土壤〔細粒強グライ土（宮城）、洪積埴壤土（茨城）、沖積鉱質土（高知）及び灰色低地土（宮崎）〕を用いて、エトベンザニドの土壤吸着試験が実施された。

各土壤におけるエトベンザニドの土壤吸着パラメータは表9に示されている。
(参照1、6、38、39)

表9 土壌吸着試験における土壤吸着パラメータ

供試土壤	K _{ads_F}	K _{ads_FOC}
細粒強グライ土（宮城）	448	13,300
洪積埴壤土（茨城）	295	10,400
沖積鉱質土（高知）	8.47	700
灰色低地土（宮崎）	27.8	1,780

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 1.2（カリウム緩衝液）、pH 4及び5（フタル酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）並びにpH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に[phe-¹⁴C]エトベンザニドを約0.5 mg/mLの濃度で添加し、25°C又は37°Cでインキュベートして加水分解試験が実施された。

加水分解試験の条件及び結果は表10に示されている。エトベンザニドは、pH 1.2及び4で速やかに分解され、pH 5以上では安定であった。いずれの温度及びpH条件とも、分解物としてFのみが検出された。（参照1、7、38、39）

表10 加水分解試験の条件及び結果

試料	インキュベーション条件		推定半減期
	温度	時間	
pH 1.2（カリウム緩衝液）	37 °C	40分間	23.7分
pH 4（フタル酸緩衝液）	25 °C	30日間	66.4日
	37 °C	16日間	12.9日
pH 5（フタル酸緩衝液）	25 °C	30日間	>1年
	37 °C	30日間	>1年
pH 7（リン酸緩衝液）	25 °C	30日間	>1年
	37 °C	30日間	>1年
pH 9（ホウ酸緩衝液）	25 °C	720日間	>1年
	37 °C	30日間	>1年

(2) 水中光分解試験

pH 7 のリン酸緩衝液、2 %アセトン水又は自然水 [水田水 (茨城) 、pH 8.2] の滅菌水に [phe^{14}C] エトベンザニドを約 0.5 mg/mL の濃度で添加し、25°Cで最長 42 日間、キセノンランプ光 (光強度: 167 W/m²、波長範囲: 400~750 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

エトベンザニドの 2%アセトン水における推定半減期は 235 日であった。分解物として K が検出された。リン酸緩衝液及び自然水中では 42 日後までの分解性は非常に低かった。(参照 1、8、38、39)

5. 土壌残留試験

洪積火山灰軽埴土 (茨城) 、沖積埴壤土 (神奈川) 、沖積砂壤土 (鹿児島) 、火山灰埴壤土 (茨城) 及び洪積埴壤土 (広島) を用いて、エトベンザニド、分解物 E、F、I 及び 2,2',3,3'-テトラクロロアゾベンゼンを分析対象化合物とした土壤残留試験 (容器内及び圃場試験) が実施された。

推定半減期は表 11 に示されている。

2,2',3,3'-テトラクロロアゾベンゼンは検出されなかった。(参照 1、9、38、39、41)

表 11 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験	濃度*	土壤	エトベンザニド	エトベンザニド+分解物
容器内試験	3 mg/kg	洪積火山灰軽埴土	約 6 日	約 14 日 a
		沖積埴壤土	約 2 日	約 3 日 a
圃場試験	2.8 kg ai/ha (2回)	洪積火山灰軽埴土	約 4 日	約 4 日 a
		沖積砂壤土	約 10 日	約 10 日 a
圃場試験	7 kg ai/ha (3回)	火山灰埴壤土	2.5 日	3.6 日 b
		洪積埴壤土	7.2 日	8.5 日 b

* : 容器内試験で純品、圃場試験で 7%粒剤を使用

a : エトベンザニド+分解物 E、F、I 及び 2,2',3,3'-テトラクロロアゾベンゼンの推定半減期

b : エトベンザニド+分解物 E の推定半減期

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻を用いて、エトベンザニド、代謝物 E 及び F を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。稻わらで代謝物 E が 0.02 mg/kg 検出されたほかは、エトベンザニド及びいずれの代謝物も定量限界未満であった。(参照 1、10、38、39)

(2) 魚介類における最大推定残留値

エトベンザニドの公共用水域における環境中予測濃度(PEC)及び生物濃縮係数(BCF)を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

エトベンザニドの水産 PEC は 0.087 µg/L、BCF(試験魚種:コイ) は 26、魚介類における最大推定残留値は 0.011 mg/kg であった。(参照 34)

(3) 推定摂取量

別紙 3 の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、エトベンザニドを暴露評価対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 12 に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法から、エトベンザニドが最大の残留を示す使用条件で水稻に使用され、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、かつ、加工・調理による残留農薬の増減が全くないと仮定の下に行った。(参照 1、34~39)

表 12 食品中より摂取されるエトベンザニドの推定摂取量

作物名等	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重: 53.3 kg)		小児(1~6歳) (体重: 15.8 kg)		妊婦 (体重: 55.6 kg)		高齢者 (65歳以上) (体重: 54.2 kg)	
		単 (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	単 (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	単 (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	単 (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)
魚介類	0.011	94.1	1.04	42.8	0.47	94.1	1.04	94.1	1.04
合計			1.04		0.47		1.04		1.04

- ・ 残留値は最大推定残留値を用いた。
- ・ 玄米のデータは全て定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。
- ・ 「単」: 平成 10 年~12 年の国民栄養調査(参照 37~39)の結果に基づく摂取量(g/人/日)
- ・ 妊婦及び高齢者の魚介類の単は国民平均の単を用いた。
- ・ 「摂取量」: 残留値から求めたエトベンザニドの推定摂取量(µg/人/日)

7. 一般薬理試験

エトベンザニドのマウス、ラット、イヌ、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。(参照 1、11、38、39)

表 13 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重 (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般症状 (Irwin 法)	マウス	雄 4	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	睡眠増強 (ヘキソバレピタール)	マウス	雄 10	0、200、 600、2,000 (経口)	600	2,000	睡眠時間の延長
	体温	ラット	雄 10	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
呼吸循環器系	呼吸運動、血圧、心拍数、血流量、心電図	イヌ	雄 1 雌 2	1,000 (十二指腸内)	1,000	—	影響なし
自律神経・平滑筋	瞳孔径	ウサギ	雄 5	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	摘出回腸	モルモット	雄 16	0、0.3、1.0、 3.0 µg/mL (<i>in vitro</i>)	3.0 µg/mL	—	影響なし
	摘出気管	モルモット	雄 4	0、0.3、1.0、 3.0 µg/mL (<i>in vitro</i>)	3.0 µg/mL	—	影響なし
	摘出輸精管 (NA 収縮)	ラット	雄 4	0、0.3、1.0、 3.0 µg/mL (<i>in vitro</i>)	3.0 µg/mL	—	影響なし
	摘出妊娠子宮 (オキシトシン収縮)	ラット	雌 4	0、0.3、1.0、 3.0 µg/mL (<i>in vitro</i>)	3.0 µg/mL	—	影響なし
消化器系	小腸輸送能	マウス	雄 10	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
腎機能	尿及び電解質排泄	ラット	雄 8	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
骨格筋系	神経筋 (坐骨神経腓腹筋)	ウサギ	雄 3	1,000 (十二指腸)	1,000	—	影響なし
血液	血液凝固	ラット	雄 10	0、200、 600、2,000 (経口)	600	2,000	PT 延長

— : 最小作用量の設定できず。

8. 急性毒性試験

エトベンザニドのラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 14 に示されている。 (参照 1、12~15、38、39)

表 14 急性毒性試験結果概要

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
SD ラット 雌雄各 5 匹	経口	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
ICR マウス 雌雄各 5 匹		>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
SD ラット 雌雄各 5 匹	経皮	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
SD ラット 雌雄各 5 匹	吸入	LC ₅₀ (mg/L)		暴露中にうずくまり 死亡例なし
		>1.5	>1.5	

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施され、眼に対して中等度の刺激性、皮膚に対して非常に軽微な刺激性が認められた。 (参照 1、16、17、38、39)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) が実施され、皮膚感作性は認められなかった。 (参照 1、18、38、39)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、500、2,000、8,000 及び 32,000 ppm : 平均検体摂取量は表 15 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	8,000 ppm	32,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	35.7	143	578	2,440
	雌	38.6	156	619	2,410

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

本試験において、8,000 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量²増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 2,000 ppm

² 体重比重量を比重量という (以下同じ。)。

(143 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (38.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、19、38、39)

表 16 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
32,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・MCH 増加 ・TP、T.Chol 及び尿酸量増加 ・TG 減少 ・脾臓外造血亢進 ・胸腺萎縮 ・腎尿細管上皮細胞の変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・MCV 及び MCH 増加 ・MCHC 減少 ・肝臓のクッパー細胞褐色色素沈着 ・胸腺萎縮
8,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・粗毛及び被毛光沢の消失 ・体重增加抑制 ・摂餌量減少 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・網状赤血球増加 ・FFA 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・粗毛及び被毛光沢の消失 ・体重增加抑制 ・摂餌量減少 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・TG 減少 ・尿酸量増加 ・副腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎尿細管上皮細胞の変性 ・脾臓外造血亢進
2,000 ppm 以上	2,000 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・網状赤血球増加 ・TP 及び T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加
500 ppm		毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、150、600、2,400 及び 9,600 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	600 ppm	2,400 ppm	9,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	21.1	84.0	343	1,380
	雌	24.9	99.0	433	1,640

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

対照群及び 2,400 ppm 投与群の雄各 1 例が採血時の過剰麻酔によって死亡した。また、9,600 ppm 投与群の雄 1 例が一般状態不良のため切迫と殺されたが、多発性リンパ肉腫によるものと考えられ、検体投与との関連は認められなかった。

本試験において、600 ppm 以上投与群の雄で BUN 及び Cre 増加等、雌で TP

及び Glob 減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 150 ppm (雄: 21.1 mg/kg 体重/日、雌: 24.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、20、38、39)

表 18 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
9,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝補正重量³増加[§] ・小葉中心性肝細胞変性/単細胞壊死 ・小葉中心性クッパー細胞の色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝補正重量増加[§] ・小葉中心性肝細胞変性/単細胞壊死 ・小葉中心性クッパー細胞の色素沈着
2,400 ppm 以上	・PLT 減少	・尿量減少
600 ppm 以上	・BUN 及び Cre 増加	・TP 及び Glob 減少
150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 本試験においては、肝重量について比重量の算出が行われていないが、絶対重量の増加の程度及び病理所見の発現状況から、補正重量の増加を投与の影響と判断した。

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、12.5、125 及び 1,250 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

1,250 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝絶対及び比重量の増加傾向及び ALP 増加が認められた。

本試験において、雄では毒性所見は認められず、雌では 1,250 mg/kg 体重/日投与群で ALP 増加等が認められたことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量である 1,250 mg/kg 体重/日、雌で 125 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1、21、38、39)

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (主群: 一群雌雄各 50 匹、衛星群: 一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、1,400 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 19 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 19 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,400 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.4	62	902
	雌	5.8	82	1,160

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

³ 体重を共変量として補正した臓器重量を補正重量という。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、1,400 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が、雌で Ht、Hb 及び RBC 減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 4.4 mg/kg 体重/日、雌 : 5.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 1、22、38、39)

表 20 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
20,000 ppm	・体重増加抑制 ・摂食量減少 ・TP、Glob 及び T.Chol 減少 ・胆管過形成 ・変異肝細胞巣(好酸性型)	・体重増加抑制 ・摂食量及び飲水量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・胆管過形成 ・変異肝細胞巣(好酸性型) ・肝類洞細胞色素沈着 ・腎皮質尿細管褐色色素沈着
1,400 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞肥大(中間と殺群のみ) ・変異肝細胞巣(明細胞型と好酸性型の合計)	・Ht、Hb 及び RBC 減少
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18か月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 50 匹)を用いた混餌(原体 : 0、100、1,000 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 21 参照)投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 21 18 か月間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12	124	1,350
	雌	17	162	1,760

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に、肝腫瘍の発生頻度は表 23 に示されている。

10,000 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、肝細胞癌の発生はなかった。10,000 ppm 投与群の雄では肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた発生頻度の増加が認められた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄及び 10,000 ppm 投与群の雌で肝絶対重量増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 100 ppm (12 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (162 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、23、38、39)

表 22 18か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・変異肝細胞巣（好塩基型） ・肝細胞変性及び炎症細胞浸潤 ・肝マクロファージ色素沈着 ・肺マクロファージ色素沈着 ・肺血管周囲炎症細胞浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対重量増加 ・変異肝細胞巣（好塩基型） ・肝マクロファージ色素沈着
1,000 ppm 以上	・肝絶対重量増加	1,000 ppm 以下毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

表 23 肝腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	100	1,000	10,000	0	100	1,000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
肝細胞腺腫	10	13	10	16	0	0	1	5*
肝細胞癌	2	2	7	5	0	0	0	0
肝細胞腺腫+癌	12	15	17	21**	0	0	1	5*

* : Fisher の直接確率検定 ; p<0.05

+ : peto 傾向検定 ; p=0.03

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 28匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,400 及び 20,000 ppm : 平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 24 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,400 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	6.9	98
		雌	7.4	106
	F ₁ 世代	雄	7.8	109
		雌	8.2	117

対照群の P 世代親動物の雌 1 例、20,000 ppm 投与群の親動物 P 世代及び F₁ 世代の雌各 1 例が分娩時又は分娩翌日に死亡したが、検体投与との関連はないものと考えられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

児動物では、20,000 ppm 投与群の F₁ 世代雌において、臍開口発現日齢の遅延及び不完全な臍開口の増加が認められた。この変化の再現性を確認するために、F₂ 世代の第 1 回交配によって得られた児動物の一部を臍開口発現まで観察した

結果、1,400 ppm 以上投与群で不完全な臍開口の増加が、20,000 ppm 投与群で臍開口の遅延が認められた。雄の陰茎包皮開裂発現日齢には変化が認められなかった。

本試験において、親動物では 1,400 ppm 以上投与群で腎尿細管上皮の褐色色素沈着等、児動物では 1,400 ppm 以上投与群で不完全な臍開口の増加が認められたことから、一般毒性に対する無毒性量は親動物及び児動物で 100 ppm (P 雄: 6.9 mg/kg 体重/日、P 雌: 7.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 7.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 8.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、20,000 ppm 投与群の F₁ 雌において受胎率の低下及び交配期間延長が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 1,400 ppm (P 雄: 98 mg/kg 体重/日、P 雌: 106 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 109 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 117 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、24、38、39)

表 25 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肺補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝及び副腎補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝細胞空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重增加抑制 (哺育期～交配前) ・摂餌量減少 (交配前) ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重增加抑制 (哺育期～交配前) ・摂餌量減少 (交配前) ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝細胞空胞化 ・受胎率の低下*及び交配期間延長*
	1,400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・腎尿細管上皮褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・肺補正重量増加 ・腎尿細管上皮褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎尿細管上皮褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎尿細管上皮褐色色素沈着
	100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死産児数増加 ・出生時低体重及び体重増加抑制 ・臍開口の遅延 ・不完全な臍開口の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・死産児数増加 ・出生時低体重及び体重増加抑制 <p><F_{2A}: 臍開口観察用></p> <ul style="list-style-type: none"> ・臍開口の遅延 		
	1,400 ppm 以上	1,400 ppm 以下毒性所見なし		<F _{2A} : 臍開口観察用>	
	100 ppm			・不完全な臍開口の増加 毒性所見なし	

: 有意差は認められないが投与の影響と考えられた。

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット(一群雌 26 囚)の妊娠 6～15 日に強制経口(原体:0 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒:0.5%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、対照群の 1 例に腎孟拡張が認められたのみであり、検体投与に関連する毒性所見は認められなかった。

胎児では、内臓及び骨格の異常又は変異が散見されたが、検体投与の影響を示

唆する変化は認められなかった。

本試験において、母動物及び胎児のいずれの投与群にも検体投与に起因する毒性所見は認められなかつたことから、無毒性量は母動物及び胎児で 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかつた。(参照 1、25、38、39)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 18 四) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で胃粘膜の出血若しくは充血、肝の退色又は膀胱粘膜の充血が各 1 四に認められたが、いずれも偶發的変化であり、投与の影響ではないと考えられた。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の 2 例で内反足、500 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で胸骨癒合が認められたほか、脊椎椎体若しくは椎弓の分離、腰肋骨又は胸骨不相称が観察されたが、有意差は認められなかつた。

本試験において、母動物及び胎児のいずれの投与群にも検体投与に起因する毒性所見は認められなかつたことから、無毒性量は母動物及び胎児で 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかつた。(参照 1、26、38、39)

13. 遺伝毒性試験

エトベンザニドの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター培養細胞 (CHO) を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

結果は表 26 に示されている。CHO 細胞を用いた染色体異常試験では、代謝活性化系非存在下における、細胞分裂抑制を惹起するような高濃度においてのみ軽度な染色体異常が認められた。しかし、代謝活性化系存在下では認められず、十分高用量まで検討された *in vivo* 小核試験で陰性であったことから、エトベンザニドには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 1、27~30、38、39)

表 26 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験 <i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	313~8,000 µg/τ イク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>pKM</i> 101、WP2 <i>uvrA-pKM</i> 101 株)	0.32~200 µg/τ ネト (-S9) 1.6~1,000 µg/τ ネト (+S9)	陰性
	染色体異常試験 チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO)	49.0~100 µg/mL (-S9、2 及び 24 時間処理) 11.8~24.0 µg/mL (-S9、48 時間処理) 49.0~100 µg/mL (+S9、2 時間処理) 50.0 µg/mL (-S9、48 時間処理)	陽性*
<i>in vivo</i>	小核試験 ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5~10 匹)	1,130、2,250、4,500 mg/kg 体重 (1 日 1 回 2 日間腹腔内投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

* : -S9、48 時間処理の 24.0 µg/mL においてのみ、軽度な染色体の構造異常の増加

14. その他の試験

(1) マウスを用いた薬物代謝酵素誘導確認試験

マウスを用いた 18 か月間発がん性試験 [11. (3)] で肝臓腫瘍の増加が認められたことから、ICR マウス (一群雄 12~16 匹) にエトベンザニドを単回強制経口 (原体 : 0、2,500 及び 5,000 mg/kg 体重、溶媒 : コーン油) 投与して、本剤の肝薬物代謝酵素誘導が検討された。陽性対照として PB を単回強制経口投与 (150 mg/kg 体重、溶媒 : 蒸留水) し比較された。

エトベンザニド投与群では、病理組織学的検査で肝細胞の軽度な好酸性変化が認められたが、この変化はグリコーゲンの減少によるものと考えられた。P450 免疫染色では陽性領域の増加は認められず、さらに PCNA 標識率を指標とした細胞増殖活性の増加は認められなかった。また、肝重量当たりの P450 の定量値にも検体投与による増加は認められなかった。

以上の結果から、エトベンザニドの単回投与では明確な薬物代謝酵素誘導能を示す結果は認められなかった。本試験の投与期間が短いことから、本剤の肝腫瘍発生機序に、肝薬物代謝酵素誘導や PB 様のプロモーション作用が関与するかどうかは、判断できなかった。(参照 1、31、38、39)

(2) マウスを用いた細胞増殖活性確認試験

マウスを用いた 18 か月間発がん性試験 [11. (3)] で示された肝発がんの機序を明らかにするため、薬物代謝酵素誘導確認試験 [14. (1)] が実施された。病理

組織学的検査、P450 免疫染色、P450 の定量及び PCNA 標識率を指標とした細胞増殖活性について検討されたが、全て陰性の結果であった。このため、肝臓に病理組織傷害が認められたマウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (2)] の肝臓標本に PCNA 免疫染色を実施して、本剤の細胞増殖活性が検討された。

雌雄とも、病理組織学的検査で肝臓に傷害性変化が認められた 9,600 ppm 投与群で PCNA 標識率の増加が示されたが、肝臓に病理組織学的变化が認められなかった 600 ppm 投与群では PCNA 標識率は増加しなかった。9,600 ppm 投与群の雌雄における PCNA 標識率の増加は、肝細胞の傷害所見（小葉中心性肝細胞変性及び単細胞壊死）に対する反応性変化と考えられた。

以上の結果から、マウス発がん性試験における肝腫瘍発生の増加には、本剤による肝傷害後の細胞増殖活性の亢進が関与する可能性が示唆された。（参照 1、32、38、39）

III. 食品健康影響評価

参考に挙げた資料を用いて農薬「エトベンザニド」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したエトベンザニドのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたエトベンザニドの体内吸収率は少なくとも低用量群で 69.7%、高用量群で 32.9%と算出された。エトベンザニドは雄の低用量群で 1.5 時間、高用量群で 4.0 時間、雌ではいずれも 0.7~1.0 時間で T_{\max} に達し、いずれの用量群とも、雄では二相性、雌では一相性の減衰を示し、 $T_{1/2}$ は雄で 5.3~7.6 時間、雌で 15~18 時間であった。投与量のほとんどが投与後 48 時間に排泄され、低用量群では主に尿中、高用量群では主に糞中に排泄された。尿、胆汁、腎臓、肝臓及び血漿中の主要代謝物は F の抱合体であり、糞中の主要成分は未変化のエトベンザニドであった。

^{14}C で標識したエトベンザニドの水稻を用いた植物体内運命試験の結果、玄米では未変化のエトベンザニドは定量限界未満であり、ごく微量の E が検出されたのみであった。

エトベンザニド、代謝物 E 及び F を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、玄米では全て定量限界未満であり、稻わらでは代謝物 E が 0.02 mg/kg 検出された。魚介類における最大推定残留値は 0.011 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、エトベンザニド投与による影響は主に肝臓（重量増加、肝細胞肥大、変異肝細胞巣等）及び腎臓（尿細管上皮細胞の変性：ラット）に認められた。

催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

マウスの発がん性試験において、10,000 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度が増加し、同群の雄で肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた発生頻度が増加したが、メカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から、肝細胞腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。ラット 2 世代繁殖試験において、受胎率の低下、交配期間延長及び膣開口の遅延等が認められた。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をエトベンザニド（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 27 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 4.4 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.044 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

○
○

ADI	0.044 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	4.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表27 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、500、2,000、 8,000、32,000 ppm 雄:0、35.7、143、 578、2,440 雌:0、38.6、156、 619、2,410	雄: 143 雌: 38.6	雄: 578 雌: 156	雌雄: 肝絶対及び比 重量增加等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、100、1,400、 20,000 ppm 雄:0、4.4、62、 902 雌:0、5.8、82、 1,160	雄: 4.4 雌: 5.8	雄: 62 雌: 82	雄: 小葉中心性肝細 胞肥大等 雌: Ht、Hb、RBC 減少 (発がん性は認めら れない)
	2世代 繁殖試験	0、100、1,400、 20,000 ppm P 雄:0、6.9、98、 1,430 P 雌:0、7.4、106、 1,570 F ₁ 雄: 0、7.8、 109、1,670 F ₁ 雌: 0、8.2、 117、1,770	親動物及び児動物 P 雄: 6.9 P 雌: 7.4 F ₁ 雄: 7.8 F ₁ 雌: 8.2 繁殖能 P 雄: 98 P 雌: 106 F ₁ 雄: 109 F ₁ 雌: 117	親動物及び児動物 P 雄: 98 P 雌: 106 F ₁ 雄: 109 F ₁ 雌: 117 繁殖能 P 雄: 1,430 P 雌: 1,570 F ₁ 雄: 1,670 F ₁ 雌: 1,770	親動物雌雄: 腎尿細 管上皮褐色色素沈着 等 児動物: 不完全な腔 開口の増加 繁殖能: 受胎率の低 下等
	発生毒性 試験	0、1,000	母動物及び胎児: 1,000	母動物及び胎児: —	毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、150、600、 2,400、9,600 ppm 雄:0、21.1、84.0、 343、1,380 雌:0、24.9、99.0、 433、1,640	雄: 21.1 雌: 24.9	雄: 84.0 雌: 99.0	雄: BUN 及び Cre 増加 雌: TP 及び Glob 減 少
	18か月間 発がん性 試験	0、100、1,000、 10,000 ppm 雄:0、12、124、 1,350 雌:0、17、162、 1,760	雄: 12 雌: 162	雄: 124 雌: 1,760	雌雄: 肝絶対重量増 加等
ウサギ	発生毒性 試験	0、500、1,000	母動物及び胎児: 1,000	母動物及び胎児: —	毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)
イヌ	1年間慢性 毒性試験	0、12.5、125、 1,250	雄: 1,250 雌: 125	雄: — 雌: 1,250	雄: 毒性所見なし 雌: ALP 増加等

・備考には最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。

—: 最小毒性量は求められなかった。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	HDCA	4-ヒドロキシ-2,3-ジクロロアニリン
C	DCA-OH	2,3-ジクロロヒドロキシアニリン
D	DBDA	2',3'-ジクロロ-3,4-ジヒドロキシベンズアニリド
E	DCA	2,3-ジクロロアニリン
F	HBDA	2',3'-ジクロロ-4-ヒドロキシベンズアニリド
G	DBDA-CH ₃	2',3'-ジクロロ-3-メトキシ-4-ヒドロキシベンズアニリド
H	HBA	4-ヒドロキシ安息香酸
I	EBA	4-エトキシメトキシ安息香酸
J	EBAM	4-エトキシメトキシベンズアミド
K	HW-MC	3'-クロロ-4-エトキシメトキシベンズアニリド
M	HBDA-OH	2',3'-ジクロロ-4'-ヒドロキシ-4-ヒドロキシベンズアニリド
N	HBDA-OH-OCH ₃	2',3'-ジクロロ-4'-ヒドロキシ-3-メトキシ-4-ヒドロキシベンズアニリド

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
AUC	薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
FFA	遊離脂肪酸
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
NA	ノルアドレナリン
PB	フェノバルビタール
P450	チトクローム P450
PCNA	増殖性細胞核抗原
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
Retic	網状赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間

TP

總蛋白質

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (部位) 実施年	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	移植 後 日 数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)						
						公的分析機関			社内分析機関			
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値
水稻 (玄米) 1992年	1	2800	2	17	100	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
						2	13	99	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稻 (稻わら) 1992年	1	2800	2	17	100	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
						2	13	99	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
水稻 (玄米) 2004年	1	2800	2	8	89	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02
						2	3	89	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稻 (稻わら) 2004年	1	2800	2	3	89	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.02	<0.02	<0.02
						2	3	89	<0.05	<0.05	<0.02	<0.02

・使用方法は散布とし、粒剤7%を用いて実施された。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した。

<参考>

1. 農薬抄録エトベンザニド（除草剤）：保土谷化学工業株式会社、2007年、未公表
2. エトベンザニドのラットにおける代謝試験：Huntingdon Research Centre Ltd. (英国)、1993年、未公表
3. エトベンザニドの水稻幼苗における代謝試験：第一化学薬品株式会社東海研究所、1993年、未公表
4. エトベンザニドの収穫期水稻中残留物の分析：第一化学薬品株式会社東海研究所、1993年、未公表
5. エトベンザニドの好気的湛水条件、嫌気的湛水条件、畑地条件及び滅菌湛水条件における代謝試験：第一化学薬品株式会社東海研究所、1993年、未公表
6. エトベンザニドの土壤吸着係数試験：株式会社化学分析コンサルタント、1993年、未公表
7. エトベンザニドの加水分解性試験（GLP 対応）：第一化学薬品株式会社東海研究所、1993年、未公表
8. エトベンザニドの水中光分解性試験（GLP 対応）：第一化学薬品株式会社東海研究所、1993年、未公表
9. エトベンザニドの土壤残留試験：保土谷化学工業株式会社筑波研究所、1992年、未公表
10. エトベンザニドの作物残留試験
11. エトベンザニドの一般薬理作用：Huntingdon Research Centre Ltd. (英国)、1992年、未公表
12. エトベンザニドのラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Safepharm Laboratories, Limited (英国)、1991年、未公表
13. エトベンザニドのマウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Safepharm Laboratories, Limited (英国)、1991年、未公表
14. エトベンザニドのラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Safepharm Laboratories, Limited (英国)、1991年、未公表
15. エトベンザニドのラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：株式会社新日本科学、1992年、未公表
16. エトベンザニドのウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験（GLP 対応）：Safepharm Laboratories, Limited (英国)、1991年、未公表
17. エトベンザニドのウサギを用いた皮膚一次刺激性試験（GLP 対応）：Safepharm Laboratories, Limited (英国)、1991年、未公表
18. エトベンザニドのモルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）（GLP 対応）：Safepharm Laboratories, Limited (英国)、1991年、未公表
19. エトベンザニドのラットを用いた飼料混入投与による 13 週間亜急性毒性試験：株式会社ボゾリサーチセンター、1983年、未公表
20. エトベンザニドのマウスを用いた飼料混入投与による 13 週間亜急性毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre Ltd. (英国)、1989年、未公表
21. エトベンザニドのイヌを用いた 52 週間慢性経口毒性試験（GLP 対応）：株式会

社ボゾリサーチセンター、1992年、未公表

22. エトベンザニドのラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : Huntingdon Research Centre Ltd. (英国)、1993年、未公表
23. エトベンザニドのマウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Research Centre Ltd. (英国)、1992年、未公表
24. エトベンザニドのラットを用いた 2 世代繁殖試験 (GLP 対応) : Huntingdon Research Centre Ltd. (英国)、1993年、未公表
25. エトベンザニドのラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : (財) 化学品検査協会 化学品安全センター日田研究所、1991年、未公表
26. エトベンザニドのウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : (財) 化学品検査協会 化学品安全センター日田研究所、1991年、未公表
27. エトベンザニドの細菌を用いた DNA 修復試験 (GLP 対応) : 生活科学研究所、1993年、未公表
28. エトベンザニドの細菌を用いた復帰変異原性試験 (GLP 対応) : Hazleton Microtest、1992年、未公表
29. エトベンザニドのチャイニーズハムスターの CHO 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Microtest Research Ltd. (英国)、1991年、未公表
30. エトベンザニドのマウスの骨髄細胞を用いた小核試験 (GLP 対応) : Hazleton Microtest、1991年、未公表
31. エトベンザニドのマウスを用いた薬物代謝酵素誘導確認試験 : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1995年、未公表
32. エトベンザニドのマウスを用いた細胞増殖活性を指標とする PCNA の適用試験 : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1995年、未公表
33. 食品健康影響評価について (平成 19 年 8 月 6 日付、厚生労働省発食安第 0806005 号)
34. エトベンザニドの魚介類における最大推定残留値に係る資料
35. 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2000 年
36. 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2001 年
37. 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2002 年
38. 農薬抄録「エトベンザニド」(除草剤) (平成 23 年 7 月 27 日改訂) : 保土谷化学工業株式会社、未公表
39. 農薬抄録「エトベンザニド」(除草剤) (平成 25 年 7 月 18 日改訂) : 保土谷化学工業株式会社、未公表
40. エトベンザニドの追加資料要求事項に対する回答書 (平成 25 年 8 月 8 日)
41. エトベンザニドの土壤残留試験 : (財) 日本植物調節剤研究協会研究所、2011 年、未公表

42. エトベンザニドの好気的土壤中動態試験(GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.,
2011 年、未公表

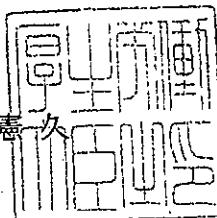




厚生労働省発食安0730第7号
平成26年7月30日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 田村憲久



諮詢書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

プロピザミド

平成26年9月9日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

○
薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成26年7月30日付け厚生労働省発食安0730第7号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくプロピザミドに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

プロピザミド

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたこと及び関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：プロピザミド [Propyzamide (ISO)]

(2) 用途：除草剤

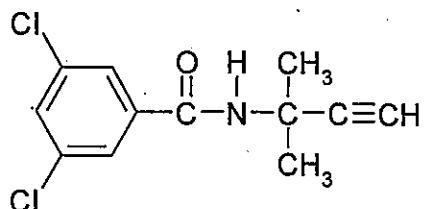
酸アミド系除草剤である。微小管重合阻害による細胞分裂阻害により殺草効果を示すものと考えられている。

(3) 化学名：

3, 5-dichloro-N-(1, 1-dimethyl-2-propynyl)benzamide (IUPAC)

3, 5-dichloro-N-(1, 1-dimethyl-2-propynyl)benzamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 C₁₂H₁₁Cl₂N0

分子量 256.12

水溶解度 12.9mg/L (25°C)

分配係数 log₁₀P_{ow}=2.95 (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

作物名となっているものについては、今回農薬取締法(昭和23年法律第82号)に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

また、レタスに係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がされている。

(1) 国内での使用方法

50%プロピザミド水和剤

作物名	適用 雑草名	使用時期	使用量		本剤の 使用 回数	使用 方法	アピザミ ドを含む 農薬の総 使用回数
			薬量	希釈 水量			
レタス (秋播栽培)	一年生 雑草 (イク科、 カヤツリグサ 科を除く)	は種覆土後雑草発生前 ただし、は種14日後まで	200～ 300g/10a	70～100 ℓ/10a	1回		1回
		定植後雑草発生前 ただし、定植14日後まで					
		定植前					
レタス (春播栽培)	一年生 休科雑 草	定植後雑草発生前 ただし、定植14日後まで	300g/10a	100 ℓ/10a	2回 以内	全面土壤 散布	2回 以内
キャベツ		定植直後雑草発生前					
たまねぎ (春播栽培)	一年生 休科雑 草	定植後雑草発生前 ただし、収穫45日前まで	300g/10a	100 ℓ/10a	2回 以内		2回 以内
たまねぎ (秋播栽培)	一年生 雑草 (イク科、 カヤツリグサ 科を除く)	定植後雑草発生前 ただし、定植14日後まで	200～ 300g/10a	100 ℓ/10a	1回		1回
ブロッコリー							
ごぼう (べたがけ栽培)	一年生 雑草 (イク科、 カヤツリグサ 科を除く)	は種後発芽前 雑草発生前	100～ 200g/10a	200～ 300g/10a	1回		1回
ごぼう							

50%プロピザミド水和剤（つづき）

作物名	適用 雑草名	使用時期	使用量		本剤の 使用 回数	使用 方法	プロピザミ ドを含む 農薬の総 使用回数
			薬量	希釈 水量			
きく	一年生 雑草 (キク科、 カヤツリグサ 科を除 <)	定植後 雑草発生前	200~400g/10a	100 l/10a	1回	全面 土壤 散布	1回
もりあざみ		は種後発芽前 雑草発生前	150~200g/10a				2回 以内
チコリ		定植後又は中耕後 雑草発生前 ただし、収穫 60 日前まで	300g/10a		2回 以内		1回
チコリ(根株)		は種後発芽前	70~ 100 l/10a	1回	1回		
しゅんぎく							

(2) 海外での使用方法（米国）

①50%プロピザミド水和剤（米国）

作物名	適用 雑草名	使用量	使用時期	使用方法	本剤の 使用回数
レタス エンダイブ	一年生 イネ科雑草	2-3 lb/A (1.12-1.68 kg ai/ha)	は種発芽前 定植前 定植後 (収穫 55 日 前まで)	全面土壤散布	1回
	一年生 広葉雑草	3-4 lb/A (1.68-2.24 kg ai/ha)			
	一年生 イネ科雑草	3-4 lb/A (1.68-2.24 kg ai/ha)	定植前 (収穫 55 日 前まで)	土壤混和	1回
	一年生 広葉雑草	4 lb/A (2.24 kg ai/ha)			

ai : active ingredient (有効成分)

②35.3%プロピザミドフロアブル(イギリス)

作物名	適用雑草名 (適用時期)	使用量	使用時期	使用方法	本剤の 使用回数
レタス (露地)	Annual meadow-grass Barren brome Blackgrass Common chickweed Wild-oat Black-bindweed Black nightshade Fat-hen Knotgrass Redshank Small nettle Speedwells	2.75-3.5L/ha (0.97-1.24 kg ai/ha)	収穫6週間前 まで	全面土壤散布	1回

③40%プロピザミドフロアブル(スペイン)

作物名	適用雑草名 (適用時期)	使用量	使用時期	使用方法	本剤の 使用回数
レタス エンダイプ (露地)	冬期一年生イネ科 及び広葉雑草	1.75-3.75L/ha (0.784-1.68 kg ai/ha)	収穫30日前 まで	全面土壤散布	1回

④36%プロピザミドフロアブル(イタリア)

作物名	適用雑草名 (適用時期)	使用量	使用時期	使用方法	本剤の 使用回数
レタス エンダイプ (露地)	カラスムギ、 スズメノテッポウ エノコログサ、 スズメノカタビラ イヌムギ ネズミムギ メヒシバ ミチヤナギ イヌホウズキ、 シロザ、オオバコ、 スペリヒュ イヌビュ、ナズナ イヌビエ	3.5-4.5L/ha (1.41-1.81 kg ai/ha)	収穫30日前 まで	全面土壤散布	1回

ai : active ingredient (有効成分)

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

【国内】

① 分析対象の化合物

- ・プロピザミド
- ・3,5-ジクロロベンゾイル基を有するすべての代謝物

② 分析法の概要

プロピザミド

試料からアセトンで抽出し、フロリジルカラム又はシリカゲルカラムを用いて精製した後、ガスクロマトグラフ（ECD 又は NPD）で定量する。

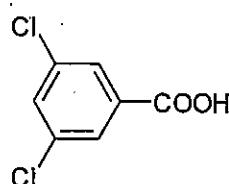
または、試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム及びフロリジルカラムを用いて精製、又はカヘキサンに転溶し、アセトニトリル／ヘキサン分配後フロリジルカラムを用いて精製した後、ガスクロマトグラフ・質量分析計（GC-MS）で定量する。

定量限界：0.005～0.01 ppm

プロピザミド及び3,5-ジクロロベンゾイル基を有するすべての代謝物

試料に硫酸及びメタノールを加え、加熱還流抽出（プロピザミド及び代謝物をDCBAに変換）及びメチルエステル化後、カヘキサンに転溶し、フロリジルカラム又はシリカゲルカラムを用いて精製した後、ガスクロマトグラフ（ECD）で定量する。

DCBAの残留値は、プロピザミドに換算して記載した（換算係数 1.34）。



3,5-ジクロロ安息香酸 (DCBA)

定量限界：0.007～0.01 ppm

【海外】

① 分析対象の化合物

- ・プロピザミド

② 分析法の概要

試料からアセトンで抽出し、フロリジルカラムを用いて精製した後、ガスクロマトグラフ（ECD）で定量する。

定量限界 0.01ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で行われた作物残留試験の結果の概要については別紙 1-1、海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-2 を参照。

4. ADI の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号及び第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたプロピザミドに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量 : 1.95 mg/kg 体重/day

(動物種) マウス

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 発がん性試験

(期間) 2 年間

安全係数 : 100

ADI : 0.019 mg/kg 体重/day

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において、甲状腺ろ胞上皮細胞腺腫及び精巣間細胞腫の発生頻度の増加並びに肝細胞腺腫及び肝細胞癌を合わせた発生頻度の増加傾向が、マウスを用いた発がん性試験において、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度の増加が認められたが、これらの腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

5. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてりんご、なし等に、カナダにおいてレタス、りんご等に、EU においてレタス、エンダイブ等に、オーストラリアにおいてレタス、畜産物等に、ニュージーランドにおいて葉菜類に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

プロピザミドとする。

一部の作物残留試験において、プロピザミドと 3,5-ジクロロベンゾイル基を有するすべての代謝物を DCBA に変換するトータル法を用いた分析が行われているが、いずれの作物残留試験においても、トータル法で得られた値は定量限界未満もしくは極めて低い値での検出であることから、3,5-ジクロロベンゾイル基を有する代謝物は残留の規制対象には含めないこととした。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてプロピザミド（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までプロピザミドが残留していると仮定した場合、食品摂取頻度・摂取量調査結果^{注1)}における各食品の平均摂食量に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないと仮定の下に行った。

	TMDI/ADI (%) ^{注2)}
国民平均	1.3
幼小児（1～6歳）	2.1
妊婦	1.4
高齢者（65歳以上）	1.2

注1) 平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書より

注2) TMDI試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うに伴い、暫定基準は削除される。

プロピザミド国内作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm) 【プロピザミドのみ/プロピザミド及び3,5-ジクロロヘンゾイル基を有するすべての代謝物】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
キャベツ (葉球)	2	50%水和剤	500g/10a 土壤全面散布	1回	55日	圃場A : -/ <0.007 (#) ^{注2)}
					76日	圃場B : -/ <0.010 (#)
ブロッコリー (花蕾)	2	50%水和剤	500g/10a 土壤全面散布	1回	36, 43日	圃場A : -/ <0.01 (1回, 36日) (#)
					47, 54日	圃場B : -/ <0.01 (1回, 47日) (#)
ごぼう (根部)	2	50%水和剤	400g/10a 土壤全面散布	1回	126日	圃場A : <0.005 / <0.007 (#)
					134日	圃場B : <0.005 / 0.021 (#)
チコリ (茎葉部)	2	50%水和剤	300g/10a 土壤全面散布	1回	145, 152, 159日	圃場A : -/ <0.01 (1回, 145日)
					181, 188, 195日	圃場B : -/ <0.01 (1回, 181日)
チコリ (根株部)	2	50%水和剤	300g/10a 土壤全面散布	1回	106, 113, 120日	圃場A : -/ <0.01 (1回, 106日)
					142, 149, 156日	圃場B : -/ <0.01 (1回, 142日)
チコリ (塊茎)	2	50%水和剤	300g/10a 土壤全面散布	2回	60日	圃場A : <0.01 (#) / -
						圃場B : <0.01 (#) / -
レタス (可食部)	2	50%水和剤	300g/10a 散布	1回	60日	圃場A : -/ 0.025
					57日	圃場B : -/ 0.011
レタス (茎葉部)	1	50%水和剤	300g/10a 土壤全面散布	1回	35日	圃場A : -/ <0.01
					42日	圃場A : -/ <0.01
					20日	圃場B : -/ 0.02
					27日	圃場B : -/ 0.02
もりあざみ (根部)	2	50%水和剤	200g/10a 土壤全面散布	1回	118日	圃場A : -/ 0.01
					112日	圃場B : -/ <0.01
たまねぎ (鱗茎)	2	50%水和剤	500g/10a 土壤全面散布	1回	96日	圃場A : -/ <0.01 (#)
					103日	圃場B : -/ <0.01 (#)
たまねぎ (鱗茎)	2	50%水和剤	500g/10a 土壤全面散布	1回	96日	圃場A : <0.005 (#) / -
					103日	圃場B : <0.005 (#) / -
たまねぎ (鱗茎)	2	50%水和剤	300g/10a 定植30日後及び 収穫42日前又は56日前 土壤全面散布	2回	42, 56日	圃場A : -/ <0.01
						圃場B : -/ <0.01
しゅんぎく (茎葉)	2	50%水和剤	300g/10a 土壤全面散布	1回	70, 77, 84日	圃場A : 0.01 (1回, 70日) / -
					41, 48, 55日	圃場B : 0.06 (1回, 48日) / -

注1) プロピザミド及び3,5-ジクロロヘンゾイル基を有するすべての代謝物の残留値は、3,5-ジクロロヘンゾイル基を有するすべての化合物（プロピザミド及び代謝物）をプロピザミドに換算したもの。

最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精緻化に係る意見具申」）

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

注2) (#)：これらの作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

プロピザミド作物残留試験一覧表 (EU)

農作物 (分析部位) (国名)	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注)} (ppm) 【プロピザミド】
		剤型	使用量・使用時期・使用方法	回数	経過日数	
結球レタス (茎葉) (イギリス)	4	50%水和剤	1.56 kg ai/ha、全面散布	1回	45日	圃場A: ND
		40%フロアフル	1.54 kg ai/ha、全面散布	1回	45日	圃場A: ND
		50%水和剤	1.46 kg ai/ha、全面散布	1回	45日	圃場B: <0.01
		40%フロアフル	1.52 kg ai/ha、全面散布	1回	45日	圃場B: <0.01
		50%水和剤	1.42 kg ai/ha、全面散布	1回	45日	圃場C: ND
		40%フロアフル	1.44 kg ai/ha、全面散布	1回	45日	圃場C: ND
		50%水和剤	1.53 kg ai/ha、全面散布	1回	45日	圃場D: <0.01
		40%フロアフル	1.56 kg ai/ha、全面散布	1回	45日	圃場D: <0.01
結球レタス (茎葉) (イタリア)	5	50%水和剤	2.048 kg ai/ha、全面散布	1回	45日	圃場A: <0.01
		50%水和剤	1.766 kg ai/ha、全面散布	1回	30日	圃場B: 0.10
		35.5%フロアフル	2.169 kg ai/ha、全面散布	1回	30日	圃場C: 0.04
		35.5%フロアフル	1.947 kg ai/ha、全面散布	1回	30日	圃場D: 0.095
		35.5%フロアフル	2.02 kg ai/ha、全面散布	1回	30日	圃場E: 0.29
結球レタス (茎葉) (スペイン)	2	40%フロアフル	1.553 kg ai/ha、全面散布	1回	30日	圃場A: 0.023
		40%フロアフル	2.147 kg ai/ha、全面散布	1回	30日	圃場B: 0.105
非結球レタス (茎葉) (スペイン)	4	40%フロアフル	2.00 kg ai/ha、全面散布	1回	30, 45, 60, 90日	圃場A: 0.05
		40%フロアフル	2.03 kg ai/ha、全面散布	1回	30, 45, 60, 66日	圃場B: 0.33
		40%フロアフル	1.97 kg ai/ha、全面散布	1回	30, 45, 60, 90日	圃場C: 0.42
		40%フロアフル	1.98 kg ai/ha、全面散布	1回	30, 45, 60, 90日	圃場D: 0.13

ND = not detected (検出限界 0.0020 ppm)

注) 最大残留量: 当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験(いわゆる最大使用条件下的作物残留試験)を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。(参考: 平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」)

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について()内に記載した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.02				
小麦		0.02				
大麦		0.02				
ライ麦		0.02				
どうもろこし		0.02				
そば		0.02				
その他の穀類		0.02				
大豆		0.05				
小豆類		0.02				
えんどう		0.02				
そら豆		0.02				
らっかせい		0.05				
その他の豆類		0.02				
ばかりいしょ		0.02				
さといも類(やつがしらを含む。)		0.02				
かんしょ		0.02				
やまいも(長いもをいう。)		0.02				
こんにゃくいも		0.02				
その他のいも類		0.02				
てんさい		0.02				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.01				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		0.01				
かぶ類の根		0.01				
かぶ類の葉		0.01				
西洋わさび		0.01				
クレソン		0.01				
はくさい		0.01				
キャベツ		0.01				
芽キャベツ		0.01				
ケール		0.01				
ごまつな		0.01				
きょうな		0.01				
チングンサイ		0.01				
カリフラワー		0.01				
ブロッコリー		0.01				
その他のあぶらな科野菜		0.01				
ごぼう	0.02	0.01	O			<0.007(#), 0.010(#)*
サルシフィー		0.01				
アーティチョーク		0.01				
チコリ	0.05	0.01	O			<0.01(#), <0.01(#)
エンダ�ブ		0.01				(レクス参照)
しゅんぎく	0.3	0.01	O			0.01, 0.06(\$)
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	1	0.01	O			【<0.0020~0.42 (n=19) (EU)
その他のきく科野菜	0.05	0.01	O			0.01, <0.01(もりあざみ)*
たまねぎ	0.05	0.01	O			<0.01(#), <0.01(#)*
ねぎ(リーキを含む。)		0.01				
にんにく		0.01				
にら		0.01				
アスパラガス		0.03				
わけぎ		0.01				
その他のゆり科野菜		0.03				
にんじん		0.01				
バースニップ		0.01				
バセリ		0.01				
セロリ		0.01				
みつば		0.01				
その他のせり科野菜		0.01				
トマト		0.01				
ピーマン		0.01				
なす		0.01				
その他のなす科野菜		0.01				
きゅうり(ガーベルを含む。)		0.01				
かぼちゃ(スクッシュを含む。)		0.01				
しろとうり		0.01				
すいか		0.02				
メロン類果実		0.02				
まくわうり		0.02				
その他のうり科野菜		0.01				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
ほうれんそう たけのこ オクラ しゅうが 未成熟えんどう 未成熟いんげん えだまめ		0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01				
マッシュルーム しいたけ その他のきのこ類		0.01 0.01 0.01				
その他の野菜		0.01				
みかん なつみかんの果実全体 レモン オレンジ(ネーブルオレンジを含む。) グレープフルーツ ライム その他のかんきつ類果実		0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02				
りんご 日本なし 西洋なし マルメロ びわ		0.06 0.02 0.06 0.02 0.02				
もも ネクタリン あんず(アブリコットを含む。) すもも(ブルーンを含む。) うめ おうとう(チェリーを含む。)		0.05 0.06 0.06 0.06 0.02 0.06				
いちご ラズベリー ブラックベリー ブルーベリー クランベリー ハックルベリー その他のベリー類果実		0.02 0.04 0.04 0.04 0.04 0.04				
ぶどう かき		0.06 0.02				
バナナ キウイ アボカド バイナップル グアバ マンゴー バッションフルーツ なつめやし		0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02				
その他の果実		0.02				
ひまわりの種子 ごまの種子 べにばなの種子 綿実 なたね その他のオイルシード		0.05 0.05 0.05 0.05 0.01 0.05				
ぎんなん くり ペカン アーモンド くるみ その他のナッツ類		0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02				
茶 ホップ		0.06 0.05				
その他のスパイス その他のハーブ		0.1 0.1				

食品名	基準値 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉		0.03				
豚の筋肉		0.02				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.02				
牛の脂肪		0.02				
豚の脂肪		0.04				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.02				
牛の肝臓		0.02				
豚の肝臓		0.02				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.02				
牛の腎臓		0.02				
豚の腎臓		0.02				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.02				
牛の食用部分		0.09				
豚の食用部分		0.04				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.04				
乳		0.01				
鶏の筋肉		0.04				
その他の家きんの筋肉		0.04				
鶏の脂肪		0.04				
その他の家きんの脂肪		0.04				
鶏の肝臓		0.1				
その他の家きんの肝臓		0.05				
鶏の腎臓		0.01				
その他の家きんの腎臓		0.01				
鶏の食用部分		0.04				
その他の家きんの食用部分		0.04				
鶏の卵		0.03				
その他の家きんの卵		0.03				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(\\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をついた残留値を基準値策定の根拠とした。

*プロピザミド(3,5-ジクロロベンゾイル基を有するすべての代謝物を含む)

*3,5-ジクロロベンゾイル基を有するすべての代謝物をプロピザミドに換算した値

(別紙3)

プロピザミド推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
キャベツ	0.05	1.2	0.6	1.0	1.2
ブロッコリー	0.05	0.3	0.2	0.3	0.3
ごぼう	0.02	0.1	0.0	0.1	0.1
チコリ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
エンダイブ	1	0.1	0.1	0.1	0.1
しゅんぎく	0.3	0.5	0.1	0.8	0.8
レタス (サラダ菜及びちしやを含む。)	1	9.6	4.4	11.4	9.2
その他のきく科野菜	0.05	0.1	0.0	0.0	0.1
たまねぎ	0.05	1.6	1.1	1.8	1.4
計		13.3	6.5	15.4	13.1
ADI比 (%)		1.3	2.1	1.4	1.2

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年1月29日 残留農薬基準告示
平成22年 3月19日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成22年 9月30日 インポートトレランス申請（レタス）
平成23年 2月 7日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：しゅんぎく）
平成23年 3月22日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成26年 1月20日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成26年 7月30日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成26年 7月31日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

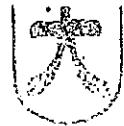
- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東 真 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野 泰雄 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斎藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐渕 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授
(○：部会長)

答申(案)

プロピザミド

食品名	残留基準値 ppm
キャベツ	0.05
ブロッコリー	0.05
ごぼう	0.02
チコリ	0.05
エンダイブ	1
しゅんぎく	0.3
レタス(サラダ菜及びらしやを含む。)	1
その他のきく科野菜 <small>注)</small>	0.05
たまねぎ	0.05

注)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。

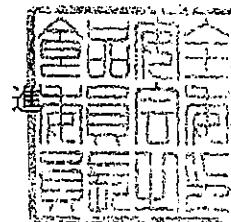


府食第75号
平成26年1月20日

厚生労働大臣

田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年3月19日付け厚生労働省発食安0319第3号及び平成23年3月22日付け厚生労働省発食安0322第9号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたプロピザミドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法(平成15年法律第48号)第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

プロピザミドの一日摂取許容量を0.019mg/kg体重/日と設定する。

別添

農薬評価書

プロピザミド

2014年1月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	5
○ 要約.....	9
 I. 評価対象農薬の概要	10
1. 用途	10
2. 有効成分の一般名	10
3. 化学名	10
4. 分子式	10
5. 分子量	10
6. 構造式	10
7. 開発の経緯	10
 II. 安全性に係る試験の概要	12
1. 動物体内運命試験	12
(1) 吸収	12
(2) 分布	13
(3) 代謝物同定・定量	13
(4) 排泄	15
(5) 吸収試験(ラット)	15
(6) 動物体内運命試験(ラット及びウシ)<参考資料>	16
2. 植物体内外運命試験	16
(1) アルファルファ①	16
(2) アルファルファ②<参考資料>	17
(3) レタス	18
(4) セイヨウアブラナ	19
3. 土壌中運命試験	19
(1) 好氣的土壌中運命試験	19
(2) 好氣的土壌代謝試験	20
(3) 土壌中運命試験①<参考資料>	20
(4) 土壌中運命試験②<参考資料>	21
(5) 嫌氣的土壌中運命試験	21
(6) 土壌吸脱着試験	21
(7) 土壌吸脱着試験(分解物)	21
(8) 土壌吸着試験(標準品)	22

4. 水中運命試験	22
(1) 加水分解試験	22
(2) 水中光分解試験（緩衝液）	22
5. 土壌残留試験	23
6. 作物残留試験	23
7. 一般薬理試験	23
8. 急性毒性試験	24
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	25
10. 亜急性毒性試験	25
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）①	25
(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）②<参考資料>	26
(3) 90日間亜急性毒性試験（ラット）③<参考資料>	28
(4) 90日間亜急性毒性試験（マウス）<参考資料>	28
(5) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）<参考資料>	29
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	30
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	30
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	31
(3) 18か月間発がん性試験（マウス）①	33
(4) 18か月間発がん性試験（マウス）②<参考資料>	34
(5) 2年間発がん性試験（マウス）	35
(6) 2年間慢性毒性試験（ラット）<参考資料>	36
(7) 2年間慢性毒性試験（イヌ）<参考資料>	36
12. 生殖発生毒性試験	37
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	37
(2) 3世代繁殖試験（ラット）<参考資料>	38
(3) 発生毒性試験（ラット）①	38
(4) 発生毒性試験（ラット）②<参考資料>	39
(5) 発生毒性試験（ウサギ）	39
13. 遺伝毒性試験	39
14. その他の試験	41
(1) 甲状腺機能及びチロキシンの肝臓クリアランス試験（ラット）	41
(2) 精巣における内分泌調節に及ぼす影響試験（ラット）<検討試験>	42
(3) 精巣における内分泌調節に及ぼす影響試験（ラット）	43
(4) 肝薬物代謝酵素誘導能試験（ラット及びマウス）	44
(5) 肝薬物代謝酵素誘導能試験（マウス）	45
III. 食品健康影響評価	47

・別紙1：代謝物/分解物略称	51
・別紙2：検査値等略称	52
・別紙3：作物残留試験成績（国内）	53
・別紙4：作物残留試験成績（海外）	55
・参照	57

<審議の経緯>

—清涼飲料水関連—

- 1973年 2月 28日 初回農薬登録（芝）
1979年 12月 7日 適用拡大の登録（レタス）
2003年 7月 1日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0701015号）
2003年 7月 3日 関係書類の接受（参照1）
2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）
2003年 10月 8日 追加資料受理（参照2）
（プロピザミドを含む要請対象93農薬を特定）
2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会
2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会
2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会
2013年 4月 9日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について取り下げ（厚生労働省発食安0409第1号）、関係書類の接受（参照12）
2013年 4月 15日 第471回食品安全委員会（取り下げについて説明）

—ポジティブリスト制度、インポートトレランス設定及び適用拡大申請関連—

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照3）
2010年 3月 19日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品影響評価について要請（厚生労働省発食安0319第3号）
2010年 3月 23日 関係書類の接受（参照4、5）
2010年 3月 25日 第325回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年 9月 30日 インポートトレランス設定の要請（レタス）
2011年 2月 7日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：しゅんぎく）
2011年 3月 22日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0322第9号）
2011年 3月 25日 関係書類の接受（参照6～9）
2011年 4月 28日 第380回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年 8月 24日 追加資料受理（参照10）
2011年 9月 5日 第10回農薬専門調査会評価第四部会
2013年 8月 26日 追加資料受理（参照13、14）
2013年 9月 17日 第30回農薬専門調査会評価第四部会
2013年 11月 19日 第98回農薬専門調査会幹事会

2013年 11月 25日 第495回食品安全委員会（報告）
2013年 11月 26日 から 12月 25日まで 国民からの意見・情報の募集
2014年 1月 16日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2014年 1月 20日 第500回食品安全委員会（報告）
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畠江敬子
本間清一	畠江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畠江敬子	畠江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

* : 2009年7月9日から

* : 2011年1月13日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士（座長）	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄（座長代理）	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 真	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貢寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	西川秋佳**
林 真 (座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 真	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貢寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎***	若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫

石井康雄	田村廣人	本間正充
泉 啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友惠	
三枝順三***	根本信雄	

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
三枝順三		

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

- 幹事会
- 納屋聖人 (座長) 上路雅子 松本清司

西川秋佳* (座長代理)	永田 清	山手丈至**
三枝順三 (座長代理**)	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	本間正充	
・評価第一部会		
上路雅子 (座長)	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友惠	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

<第30回農業専門調査会評価第四部会専門参考人名簿>

太田敏博 中塚敏夫

<第98回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 西川秋佳 林 真

要 約

アミド系除草剤である「プロピザミド」（CAS No.23950-58-5）について、農薬抄録、インポートトレランス設定の要請に係る資料及び各種資料（米国、EU及び豪州）を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（アルファルファ、レタス等）、作物残留、亜急性毒性（ラット）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、プロピザミド投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量增加、小葉中心性肝細胞肥大等）及び甲状腺（重量增加、ろ胞上皮細胞肥大等）に認められた。

繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットにおいて甲状腺ろ胞上皮細胞腺腫及び精巣間細胞腫の発生頻度の増加並びに肝細胞腺腫及び肝細胞癌を合わせた発生頻度の増加傾向が、マウスにおいて肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度の増加が認められたが、これらの腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をプロピザミド（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた2年間発がん性試験の1.95 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.019 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：プロピザミド

英名：propyzamide (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：3,5-ジクロロ-N(1,1-ジメチル-2-プロピニル)ベンズアミド

英名：3,5-dichloro-N(1,1-dimethyl-2-propynyl)benzamide

CAS (No.23950-58-5)

和名：3,5-ジクロロ-N(1,1-ジメチル-2-プロピニル)ベンズアミド

英名：3,5-dichloro-N(1,1-dimethyl-2-propynyl)benzamide

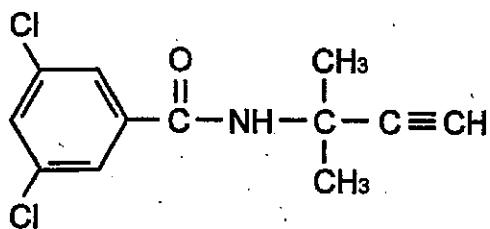
4. 分子式

C₁₂H₁₁Cl₂NO

5. 分子量

256.13

6. 構造式



7. 開発の経緯

プロピザミドは、ローム・アンド・ハース社により開発されたアミド系除草剤であり、マイクロチューブリン重合阻害による細胞分裂阻害により除草効果を示す。オーストラリア、カナダ、米国、EU等において登録されている。

国内では1973年に初回農薬登録されており、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

今回、ダウ・ケミカル日本株式会社より農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用

拡大：しゅんぎく）及びインポートトレランス設定（レタス）の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2011年、2013年）、米国資料（2002年）、EU資料（2007年）及び豪州資料（2008年）を基に毒性に関する科学的知見を整理した。

各種運命試験 [II.1~4] は、プロピザミドのフェニル基を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]プロピザミド」という。）、カルボニル基を ^{14}C で標識したもの（以下「[car- ^{14}C]プロピザミド」という。）、分解物[2]のカルボニル基を ^{14}C で標識したもの（以下「[car- ^{14}C]分解物[2]」といふ。）及び分解物[1]のオキサゾリン環を ^{14}C で標識したもの（以下「[oxa- ^{14}C]分解物[1]」といふ。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からプロピザミドに換算した値 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内外運命試験

(1) 吸収

① 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 4～5 匹）に [phe- ^{14}C] プロピザミドを 2 mg/kg 体重（以下 [1. (1)～(4)] において「低用量」といふ。）若しくは 100 mg/kg 体重（以下 [1. (1)～(4)] において「高用量」といふ。）で単回経口投与し、又は 20 ppm の非標識体を 14 日間混餌投与した後に [phe- ^{14}C] プロピザミドを低用量で単回経口投与（以下 [1.] において「反復投与」といふ。）し、血中及び血漿中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

低用量投与群の全血及び血漿中の $T_{1/2}$ は二相性であったが、高用量投与群では一相性であった。

反復投与群の投与 7 日後の血漿及び全血中放射能濃度 (0.015～0.024 $\mu\text{g/g}$) は低用量投与群 (0.014～0.019 $\mu\text{g/g}$) と同等であり、20 ppm で 14 日間の前投与による排泄速度に対する影響はないと考えられた。（参照 2、14）

表 1 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量(mg/kg 体重)		2		100	
性別		雄	雌	雄	雌
全血	$T_{\max}(\text{hr})$	<8	<8	<8	24
	$C_{\max}(\mu\text{g/g})$	0.991	0.632	21.0	16.2
	$T_{1/2}(\text{hr})$	α 相 21.3	23.5	30.2	33.1
		β 相 39.2	53.7	—	—
血漿	$T_{\max}(\text{hr})$	<8	<8	<8	<8
	$C_{\max}(\mu\text{g/g})$	1.70	1.03	34.4	26.2
	$T_{1/2}(\text{hr})$	α 相 12.6	12.7	24.1	24.8
		β 相 36.6	45.3	—	—

② 吸收率

排泄試験[1. (4)]における尿及び体内分布率よりプロピザミドの吸收率は低用量群では少なくとも49.4%、高用量群では少なくとも40.9%と算出され、高投与量では低投与量に比べ吸收率が低い傾向にあった。(参照2、14)

(2) 分布

血中濃度推移試験[1. (1)]における主要臓器及び組織を試料として残留放射能分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表2に示されている。

反復投与群の残留放射能分布は、低用量単回投与群と比べると脳、甲状腺及び骨髓で高く、脾臓で低かった。(参照2、14)

表2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度(μg/g)

投与群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	8時間後	168時間後
単回投与	2	雄	脂肪(4.06)、副腎(3.05)、骨髓(2.47)、肝臓(2.19)、甲状腺(2.04)、腎臓(1.77)、血漿(1.70)	肝臓(0.069)、脂肪(0.039)、腎臓(0.025)、副腎(0.020)、血漿(0.019)
		雌	脂肪(2.18)、骨髓(2.15)、甲状腺(1.53)、副腎(1.33)、腎臓(1.31)、肝臓(1.30)、血漿(1.03)	肝臓(0.066)、脂肪(0.051)、腎臓(0.046)、副腎(0.029)、脾臓(0.018)、血漿(0.017)
	100	雄	脂肪(290)、副腎(149)、甲状腺(70.4)、骨髓(61.7)、肝臓58.3、腎臓(37.5)、血漿(34.4)	肝臓(1.27)、副腎(1.27)、腎臓(0.803)、脂肪(0.700)、甲状腺(0.403)、骨髓(0.395)、血漿(0.345)
		雌	脂肪(364)、副腎(129)、甲状腺(73.3)、骨髓(69.4)、卵巣(63.4)、肝臓(42.3)、腎臓(34.0)、血漿(26.2)	副腎(1.71)、肝臓(1.26)、腎臓(1.22)、脂肪(0.957)、骨髓(0.751)、甲状腺(0.595)、卵巣(0.476)、血漿(0.360)
反復投与	2	雄	/ : 実施せず。	
		雌	/ : 実施せず。	

(3) 代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験[1. (1)]において毎日採取された尿及び糞並びに試験期間

中にプールされた尿及び糞を試料として代謝物の同定・定量試験が実施された。

毎日採取された高用量単回投与群では、雌で認められた Unk-F5 (4.5~5.1%TRR) を除いて、大きな雌雄差はなかった。低用量単回投与群及び反復投与群においても大きな雌雄差はなく、代謝物全体のプロファイルは性及び投与群間で同一であった。

プールされた尿及び糞中の代謝物は表3に示されている。

プールされた尿中では、代謝物[12]を除けば雌雄差はなく、投与量による差もなかった。

プールされた糞中では、雄の糞中の Unk-F5 を除けば雌雄差はなかった。単回投与において高用量投与群では、未変化のプロピザミドは約 66%TRR を占めたが、低用量投与群では約 21%TRR であった。また、代謝物[4]は低用量単回投与群及び反復投与群では約 18%TRR を占めたが、高用量単回投与群では約 3%TRR であった。代謝物[3]は低用量単回投与群では約 11%TRR であったが、高用量単回投与群では約 5%TRR であった。他の代謝物においては、高用量単回投与群は低用量単回投与群及び反復投与群の約 2 倍、糞中の結合型残留物は低用量単回投与群及び反復投与群では約 8%TAR、高用量単回投与群では約 4%TAR であった。

(参照 2、14)

表3 プールされた尿及び糞中の代謝物 (%TAR)

投与群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	プロピザミド	代謝物
単回投与	2	雄	尿	0.19	[10](15.3)、[15](3.28)、[8](3.23)、 [14](2.11)、[3](1.17)
			糞	9.8	[4](8.1)、[3](3.9)、[14](3.7)、 [15](2.2)、[9, 10, 12](2.0)、[1](1.3) [7](1.2)、[6](1.1)
		雌	尿	0.12	[10](17.2)、[15](4.70)、[8](3.26)、 [12](2.29)、[14](2.17)、[3](1.63)
			糞	10.9	[4](8.2)、[3](4.5)、[14](3.3)、[9, 10, 12](1.2)、[6](1.1)
	100	雄	尿	0.12	[10](12.7)、[15](5.94)、[14](1.66)、 [8](1.43)、[3](1.11)
			糞	37.4	[14](2.6)、[3](2.5)、[4](1.8)、[9, 10, 12](1.8)、[15](1.1)
		雌	尿	0.13	[10](13.9)、[15](4.93)、[3](1.78)、 [14](1.69)、[8](1.64)、[12](1.60)
			糞	40.9	[3](3.5)、[14](2.8)、[4](2.2)、[9, 10, 12](1.2)
反復投与	2	雄	尿	0.11	[10](18.9)、[15](5.08)、[8](3.48)、 [3](1.87)、[14](1.44)、[6](1.28)

		糞	9.2	[4](6.9)、[3](4.5)、[14](3.8)、 [15](2.4)、[6](1.5)、[7](1.3)、[9、 10、12](1.3)
雌	尿	0.18		[10](18.8)、[8](3.58)、[15](3.04)、 [12](1.82)
	糞	9.4		[4](8.2)、[3](6.2)、[14](4.5)、 [15](1.5)、[6](1.4)

(4) 排泄

SD ラット（一群雌雄各 4～5 匹）に [phe-¹⁴C] プロピザミドを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は反復経口投与して、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

残留放射能の大部分 (78.9～92.0%TAR) は 2 日以内に排泄され、いずれの投与群も 168 時間後までに 92.5～104%TAR 排泄された。単回投与において、高用量投与群では低用量投与群よりも糞中へやや多く排泄された。反復投与群の排泄は単回経口投与群と同様であった。（参照 2、14）

表 4 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	単回投与				反復投与	
	2 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	43.8	56.6	35.4	39.0	52.0	58.5
尿分離器洗浄液	3.01	3.72	4.15	5.42	1.48	2.14
糞	45.8	40.3	56.9	59.8	44.8	43.2
ケージ洗液	0.11	0.08	0.09	0.44	0.10	0.10
組織・臓器	0.21	0.18	0.09	0.08	0.19	0.16
カーカス ¹	2.27	1.44	1.10	0.83	2.42	1.74
合計	95.1	102	97.8	106	101	106

(5) 吸収試験（ラット）

SD ラット（一群雄各 4 匹）に [car-¹⁴C] プロピザミドを 1.2 mg/kg 体重（以下 [1. (5)] において「低用量」という。）若しくは 66 mg/kg 体重（以下 [1. (5)] において高用量という。）で水和剤又はフロアブル剤（以下 [1. (5)] においてフロアブル剤といふ。）に調製し、刈毛した動物の背腰部（2 cm 四方）に 6 時間単回経皮投与した。さらに、[car-¹⁴C] プロピザミドを 69 mg/kg 体重で単回経口投与又は 1.8 mg/kg 体重で静脈内投与し、経皮・経口吸収率を求め比較した。

経皮投与による吸収率は水和剤で 17～19%、フロアブル剤の低用量投与群で 15%、高用量投与群で 5% であった。また、経口吸収率は 69 mg/kg 体重投与群で 88% であった。

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスといふ（以下同じ。）。

放射能の大部分は投与後 4 日以内に大部分が排泄され、尿及び糞に同量ずつ排泄された。

血漿中の C_{max} は水和剤で $0.03\sim2.5 \mu\text{g/g}$ 、フロアブル剤で $0.05\sim1.1 \mu\text{g/g}$ であり、水和剤では投与量に比例したが、フロアブル剤では投与量に比例しなかった。 T_{max} は水和剤の低用量投与群で 24~96 時間、高用量投与群で 48 時間、フロアブル剤の低用量投与群で 48~72 時間、高用量投与群で 72 時間であった。

$T_{1/2}$ は水和剤の血漿中で 27~32 時間、全血中で 48~53 時間、フロアブル剤の血漿中で 21~32 時間、全血中で 27~41 時間で、両製剤間に顕著な違いは認められなかった。

静脈内投与における $T_{1/2}$ は二相性を示し、血漿中の急速相及び緩徐相は 3 及び 22 時間で、全血中では 8 及び 30 時間であった。経口投与においても $T_{1/2}$ は二相性を示し、血漿中の急速相及び緩徐相の半減期は 8 及び 33 時間、全血中では 9 及び 43 時間であった。(参照 2、14)

(6) 動物体体内運命試験(ラット及びウシ) <参考資料²>

ラット(系統不明、匹数不明)又はウシ(系統不明、匹数不明)に[car-¹⁴C]プロピザミド(投与量不明)を投与し、ラットの尿及び糞並びにウシの尿が採取され動物体内運命試験が実施された。

ラット尿中には代謝物[8]及び[12]が 22.4%TRR 及び 19.2%TRR、ほかに[14]の誘導体と考えられる未同定代謝物等が認められた。

ラット糞中にはプロピザミドが 53.7%TRR、代謝物[3]及び[4]がそれぞれ 15.0%TRR 及び 4.7%TRR、ほかに[14]の誘導体と考えられる未同定代謝物等が認められた。

ウシ尿中に未変化のプロピザミドは検出されず、代謝物[12]が 71.4%TRR、[8]が 4.4%TRR 及び[7]が 3.3%TRR、ほかに[14]の誘導体と考えられる未同定代謝物等が認められた。(参照 2、14)

2. 植物体体内運命試験

(1) アルファアルファ①

発芽後のアルファアルファ(品種名不明)に[phe-¹⁴C]プロピザミドを 4,480 g ai/ha の用量で発芽後 1 回散布し、散布直後(0 日)、25、42 及び 120 日後に地表面から約 10 cm で切り取った試料を採取し、植物体内運命試験が実施された。

試料中の残留放射能分布は表 5 に、各代謝物中の残留放射能分布は表 6 に示されている。アルファアルファ茎葉部における主要成分は未変化のプロピザミドであり、代謝物は全て 10%TRR 未満であった。

最大 11%TRR 認められた未知化合物について検討した結果、[3]及び[6]のマロ

² 供試動物に関する情報が不明のため、参考資料とした。

ニルグリコシドであると考えられた。(参照 2、14)

表 5 試料中の残留放射能分布(アルファルファ①) (%TRR)

処理後日数(日)	メタノール抽出物	残渣	回収率
0	99	0.2	99.2
25	94	2	96
42	101	4	105
120① ^{a)}	88	9	97
120② ^{a)}	88	8	96

a) : 120 日後の試料は 2 分割採取した。

表 6 代謝物中の残留放射能分布(アルファルファ①)

処理後日数 (日)	プロピザミド		[3]グリコシド		[6]グリコシド		[13]グリコシド	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
25	9.53	84	0.08	1	0.25	2	0.06	1
42	2.63	73	0.27	8	0.22	6	0.06	2
120① ^{a)}	0.25	50	0.02	4	0.05	9	0.01	3
120② ^{a)}	0.38	58	0.02	3	0.02	4	0.01	1

a) : 120 日後の試料は 2 分割採取した。

(2) アルファルファ②<参考資料³⁾>

アルファルファ(品種名不明)に[car-¹⁴C]プロピザミドを 2,240 g ai/ha の用量で 1 回散布し、散布 17、50 及び 112 日後に試料を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布は表 7 に示されている。

散布 112 日後までの主要成分は未変化のプロピザミドで散布 17 日後に 89.2%TRR(21.9 mg/kg)、50 日後に 60.9%TRR(1.03 mg/kg)及び 112 日後に 28.0%TRR(0.075 mg/kg)であった。

散布 112 日後における代謝物として[7]が 27.4%TRR(0.073 mg/kg)、[6]が 9.7%TRR(0.026 mg/kg)、[4]が 6.3%TRR(0.017 mg/kg)、[8]が 5.9%TRR(0.015 mg/kg)、そのほか[9]、[2]、[1]、[5]及び[3]が認められたが、いずれも 5%TRR 以下であった。

散布後 112 日までに植物残渣中の残留放射能の割合が増加したのは時間経過とともにメタノール可溶型から bound complexes(結合複合体)に転化したことを見ると考えられた。(参照 2、14)

³⁾ 試験条件等が不明確のため、参考資料とした。

表7 各試料中の残留放射能分布（アルファルファ②）

採取時期	メタノール可溶性		植物残渣		総残留放射能濃度 mg/kg
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	
散布 17 日後	24.5	96.1	1.0	3.9	25.5
散布 50 日後	1.7	95.1	0.1	4.9	1.8
散布 112 日後	0.27	54.4	0.23	45.6	0.5

(3) レタス

播種直後（発芽前）のレタス（品種名不明）に[phe-¹⁴C]プロピザミドを2,240 g ai/haの用量で1回散布したが、このレタスは発芽しなかったため、1回目散布23日後に対照区のレタスを[phe-¹⁴C]プロピザミド処理区に移植し、移植80日後に2回目の散布（発芽後散布）を行い、2回目散布直後（移植80日後）、2回目散布15日後（移植95日後）、2回目散布30日後（移植110日後）及び2回目散布55日後（移植135日後、収穫期）に試料を採取し植物体内運命試験が実施された。また、1回目散布前及び散布1時間後、2回目散布前及び散布1時間後並びにレタス試料採取時（2回目散布55日後）に土壤を採取し、土壤中の残留放射能が測定された。

各抽出画分中の放射能分布は表8に示されている。

未変化のプロピザミドの大部分は酢酸エチル画分に分配された。時間経過とともに、未可溶植物体画分の割合が増加した。

レタス抽出物の主要成分は未変化のプロピザミドで2回目散布55日後（収穫期）において42.5%TRR(0.407 mg/kg)であった。代謝物は[1]が2.4%TRR(0.022 mg/kg)認められた。また、同時期には代謝物[13]、[3]、[6]及び[7]のグルコース又はマロニルグルコース抱合体が認められ、いずれも10%TRR未満であった。これらの抱合体の遊離のアグリコンは認められなかった。

2回目散布55日後（収穫期）の土壤中に、深度0～7.62 cmでは1.17 mg/kg、7.62～15.2 cmでは0.052 mg/kgの放射能が認められ、15.2～30.5 cmでは検出されなかった。（参照2、14）

表8 各抽出画分中の放射能分布(%TRR)

2回目散布後日数(日)	0	15	30	55
メタノール可溶抽出物	石油エーテル層	2.3	3.5	5.4
	酢酸エチル層	96.8	89.5	72.8
	ブタノール層	0.9	6.6	19.7
	水層	0.0	0.4	2.0
メタノール可溶抽出物 合計	99.7	98.2	91.7	88.6
メタノールソックスレー抽出	0.2	0.7	5.7	5.3
未可溶植物体	0.1	1.1	2.6	6.1

(4) セイヨウアブラナ

ポット栽培セイヨウアブラナ（品種名不明）の3～4葉期に[phe-¹⁴C]プロピザミドを1,600 g ai/haの用量で1回散布し、1回目散布直後（0日目）、31及び104日後に茎葉部を、188日後（収穫期）に種子、茎葉部及び根部を採取して植物体内運命試験が実施された。

残留放射能は散布直後で37.2 mg/kgであったが、散布188日後（収穫期）では種子で0.106 mg/kg、茎葉部で0.277 mg/kg及び根部で2.03 mg/kgであった。

種子中には未変化のプロピザミドは認められなかった。代謝物として、収穫期の種子において、[4]が4.0%TRR(0.004 mg/kg)、[1]が0.7%TRR(0.001 mg/kg)認められ、未同定①が17.1%(0.018 mg/kg)及び未同定⑦が10.8%TRR(0.011 mg/kg)が認められたが、未同定①は1種類以上の植物成分の抱合体と考えられた。そのほかに認められた4種類の未同定代謝物は3.4%TRR以下であった。種子の抽出残渣を酸（非還流及び還流条件下）又はアルカリ（非還流条件下）で加水分解すると、0.007～0.010 mg/kgが遊離した。

茎葉部における主要成分は未変化のプロピザミド15.5%TRR(0.043 mg/kg)であった。代謝物は[2]、[1]、[3]及び[4]が認められ、それぞれ6.6%TRR(0.018 mg/kg)、2.9%TRR(0.008 mg/kg)、2.3%TRR(0.006 mg/kg)及び0.6%TRR(0.002 mg/kg)であった。水相画分の未同定②が11.8%TRR(0.033 mg/kg)認められ、他の未同定画分は10%TRR以下であった。茎葉部の抽出残渣の酸（非還流及び還流条件下）又はアルカリ（非還流条件下）による加水分解により0.008 mg/kg～0.015 mg/kgが遊離した。

根部における主要成分は代謝物[1]及び未変化のプロピザミドで、45.3%TRR(0.921 mg/kg)及び13.9%TRR(0.283 mg/kg)であった。他の代謝物として代謝物[2]、[4]、[6]及び[3]が、それぞれ3.2%TRR(0.066 mg/kg)、2.4%TRR(0.048 mg/kg)、1.4%TRR(0.028 mg/kg)及び1.2%TRR(0.025 mg/kg)認められた。他の未同定画分は2.6%TRR以下であった。（参照2、14）

プロピザミドの植物体内における主要な代謝経路は、多数の水酸化又は酸化反応による抱合体の生成であると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好気的土壌中運命試験

砂壤土（米国）に[phe-¹⁴C]プロピザミドを4.0 mg/kg乾土となるように混和処理し、25.6±0.7 °Cの暗条件下、非滅菌・好気的条件で最長12か月間、滅菌好気的条件で最長6か月間インキュベートし、好気的土壌中運命試験が実施された。

未変化のプロピザミドは好気的条件下において処理12か月後に52.2%TARであった。主要分解物は[1]及び[2]でそれぞれ23.0及び12.9%TARであった。また、

[6]が9か月後に最大4.2%TAR認められた。ほかに、未同定分解物が認められたが、3.7%TAR以下であった。滅菌条件下では、処理6か月後において未変化のプロピザミドが90.5%TAR、[1]が7.2%TAR認められた。ほかに、未同定分解物が認められたが、3.9%TAR以下であった。揮発性物質は時間経過とともに増加し、非滅菌条件下で処理12か月後に9.37%TARとなった。

好気的条件下における推定半減期は392日であった。(参照2、14)

(2) 好気的土壤代謝試験

好気的土壤中運命試験 [3.(1)] で得られた揮発性物質の捕集液の1N水酸化ナトリウム溶液及び揮発性物質補足用スポンジ栓より0.01 mg/kg以上の残留放射能が検出されたため、これらの分解物の特性分析が実施された。

非滅菌条件下における処理12か月後の捕集液中の放射能7.47%TAR(0.298 mg/kg)のほとんど(98%TRR)はCO₂として回収された。

非滅菌条件下における処理12か月後のスポンジ栓のアセトニトリル抽出物の大部分(71.5~77.6%TRR)は[1]で、未変化のプロピザミドが4.6~5.1%TRR、分解物[2]が1.6~1.7%TRRであった。

滅菌条件下における6か月後の主要分解物は[1]で40.8~53.2%TRR、未変化のプロピザミドが14.8~23.7%TRRであった(参照2、14)

(3) 土壤中運命試験①<参考資料⁴>

壤土、シルト質埴壤土、砂質埴壤土、砂壤土、埴土及び砂土に[car-¹⁴C]プロピザミドを20 mg/kg土壤(水分約14%又は22%)となるように混和処理し、5、15、26及び37°Cで120日間密閉条件でインキュベートし、土壤中運命試験が実施された。

また、処理120日後に5及び15°Cでインキュベートした土壤は37°Cに、26及び37°Cでインキュベートした土壤は5°Cに調整後60日間放射能測定が実施された。

その結果、高温(37°C)で速やかに分解し、低温(5°C)では緩やかであった。ここで設定した土壤中の水分量差はプロピザミドの分解速度に影響しなかった。土壤の各種性質(pH、CEC、有機物及び粒径組成等)とプロピザミドの分解速度との相関は認められなかった。

プロピザミドは室温において処理120日後には5%TARまで減少し、[1]及び[2]が認められた。[1]は40日後に20%TRR近くまで増加し、その後減少した。[2]は60日後に約30%TRRまで増加し、その後120日まで平衡状態であった。

土壤中ではプロピザミドから[1]を経て[2]が連続的に形成されると考えられた。(参照2、14)

⁴ 詳細が不明のため参考資料とした。

(4) 土壌中運命試験②<参考資料⁵>

土壌に [car-¹⁴C]プロピザミドを 20 mg/kg 土壌（水分約 14%）となるように混和処理し 26 °Cで 90 日間インキュベートし、土壌中運命試験が実施された。

処理 90 日後において、主要分解物は [2] (76.9%TRR) で、未変化のプロピザミドが 10.0%TRR、[1]が 9.2%TRR 及び [3]が 1.6%TRR であった。その他の分解物 ([4]～[9]) はいずれも 1.0%TRR 以下であった。（参照 2、14）

(5) 好気的/嫌気的土壌中運命試験

砂壤土（米国）に [phe-¹⁴C]プロピザミドを 4.0 mg/kg 乾土となるように混和処理し、好気的条件下で、26±2 °Cの暗条件下、30 日間プレインキュベートの後、酸素を窒素置換し、嫌気的条件で 60 日間インキュベートし、好気的/嫌気的土壌中運命試験が実施された。

処理 90 日後において、未変化のプロピザミドが 91.3%TRR 及び分解物[1]が 6.1～12.8%TRR であった。揮発性物質及び CO₂は検出されなかった。

好気的/嫌気的条件での砂壤土におけるプロピザミドの推定半減期は 90 日以上と考えられた。（参照 2、14）

(6) 土壌吸脱着試験

6 種類の土壌（シルト質埴壌土、砂土、壤土、砂壤土、埴壤土及び埴土）に [phe-¹⁴C]プロピザミド溶液 (0.893、0.786 及び 1.43 μg/mL : 0.01M 塩化カルシウム溶液) を添加して土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数は 3.15～10.1 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数は 548～1,340 であった。脱着係数は 0.378～13.5 であり、有機炭素含有率により補正した脱着係数は 128～2,240 であった。有機炭素含有率により補正した吸着係数から、プロピザミドの土壌中移行性は小に分類された。（参照 2、14）

(7) 土壌吸脱着試験（分解物）

6 種類の土壌（シルト質埴壌土、砂土、壤土、砂壤土、埴壤土及び埴土）に [car-¹⁴C] 分解物[2]又は [oxa-¹⁴C] 分解物[1]溶液 (0.5、1.0、5.0 及び 10 μg/mL : 0.01M 塩化カルシウム溶液) を添加して土壌吸着試験が実施された。

分解物[1]及び[2]の Freundlich の吸着係数は 2.34～55.1 及び 0.283～2.97 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数は 99.3～3,910 及び 96.3～210 であった。脱着係数は 0.0982～44.3 及び 0.0724～2.98 で、有機炭素含有率により補正した脱着係数は 33.4～3,140 及び 24.6～211 であった。

⁵ 詳細が不明のため参考資料とした。

有機炭素含有率により補正した吸着係数を基にした分解物[1]の土壤移行性は小、[2]の土壤移行性は中に分類され、吸着及び脱着係数がほとんど同じことから吸着作用が可逆的であると考えられた。（参照 2、14）

（8）土壤吸着試験（標準品）

4種類の土壤〔細粒黄色土・埴壌土（福島）、褐色火山灰土・シルト質埴壌土（茨城）、灰色台地土・砂質埴壌土（愛知）及び洪積埴壌土・軽埴土（和歌山）〕にプロピザミド標準品（0.216、0.535、0.985 及び 1.97 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 0.01M 塩化カルシウム溶液）を添加して土壤吸着試験が実施された。

その結果、Freundlich の吸着係数は 1.96~6.19、有機炭素含有率により補正した吸着係数は 171~258 であった。

プロピザミドのこれらの土壤における土壤移行性は中に分類された。（参照 2、14）

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験

pH 4.8 (酢酸/酢酸ナトリウム緩衝液)、pH 7.4 (Beckman 緩衝液) 及び pH 8.8 (アンモニア/塩化アンモニウム緩衝液) の各緩衝液に、[car-¹⁴C]プロピザミドを 1.5 mg/L となるように添加し、20 °Cで 28 日間、更に 40 °Cで 14 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

プロピザミドは pH 4.8、7.4 及び 8.8において安定であった。（参照 2、14）

（2）水中光分解試験（緩衝液）

緩衝液（pH 7）に [phe-¹⁴C]プロピザミドを 2.0 mg/L となるように添加し、30 日間、キセノンランプ光（光強度：383 W/m²、波長範囲：300~750 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。また、増感物質として 1%アセトンを試料に加えた試験区が設けられた。

照射区（増感なし）において、照射 30 日後の主成分は未変化のプロピザミド（56.1%TRR）で、分解物は、[7]（15.0%TRR）、[16]（3.6%TRR）及び[14]（1.7%TRR）が認められた。

照射区（増感あり）において、照射 30 日後の主成分は[14]（11.4%TRR）で、ほかに[16]（5.1%TRR）及び未変化のプロピザミド（1.1%TRR）が認められた。4種のアセトン付加物も認められたが、環境中では生成しない物質と考えられた。この試験区の試料にも分解物[7]相当の Rf 値を持つ物質が認められたが、同定できなかった。

暗所対照区では分解は認められなかった。

緩衝液中の推定半減期は 40.8 日（東京春の太陽光換算：174 日）であった。（参照 2、14）

5. 土壌残留試験

容器内試験に、沖積・埴土（愛知）、沖積・砂土（神奈川）、火山灰・埴壤土（東京）及び沖積・壤土（兵庫）を用い、圃場試験には火山灰・砂壤土（山梨）、沖積・砂土（神奈川）、火山灰・埴壤土（東京）及び沖積・壤土（兵庫）を用いてプロピザミドを分析対象化合物として土壌残留試験が実施された。

結果は表9に示されている。（参照2、14）

表9 土壌残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期（日）
圃場試験	畑地	1,500 g ai/ha ¹⁾ (1回)	火山灰・砂壤土	40
			沖積・砂土	10
	畑地状態	3,000 g ai/ha ¹⁾ (1回)	火山灰・埴壤土	50
			沖積・壤土	7
容器内試験	畑地状態	1.8 mg/kg ²⁾	沖積・埴土	52
			沖積・砂土	55
		4.38 mg/kg ²⁾	火山灰・埴壤土	15
		3.66 mg/kg ²⁾	沖積・壤土	12

1)50%水和剤を使用。

2)プロピザミド純品を使用。

6. 作物残留試験

国内において、キャベツ、ブロッコリー、レタス、しゅんぎく等を用いてプロピザミドを分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙3に示されている。プロピザミドの最大残留値は、散布48日後に収穫されたしゅんぎくの0.06 mg/kgであった。

海外において、レタスを用いて、プロピザミドを分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙4に示されている。プロピザミドの最大残留値は、最終散布30日後に収穫されたレタスの0.42 mg/kgであった。（参照2、10、14）

7. 一般薬理試験

プロピザミドのマウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表10に示されている。（参照2、14）

表 10 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 ／群	投与量* (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神經系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3 雌 3 0、19.5、 78.1、313、 1,250、5,000 (腹腔内)	78.1	313	認知力低下、運動性低下、姿勢異常、運動失調、筋緊張低下、反射低下及び自律神経異常(眼裂狭小、流涙、尿失禁、体温低下、皮膚色の異常(チアノーゼ)、呼吸数の減少、下痢(雌の 1,250 mg/kg 群のみ)) 1,250 mg/kg 体重以上で死亡例
	一般状態	日本白色種 ウサギ	雄 3 0、313、 1,250、5,000 (経口)	1,250	5,000	腹筋緊張低下及び血尿
	睡眠 (ヘキシバルビタール皮下投与)	ICR マウス	雄 10 0、1.22、 4.88、19.5、 78.1、313、 1,250 (腹腔内)	4.88	19.5	19.5 mg/kg 体重以上投与群で睡眠時間延長、78.1 mg/kg 体重以上投与群で正向反射消失
	睡眠 (検体単独投与)	ICR マウス	雄 8~ 10 0、78.1、313、 1,250、5,000 (腹腔内)	313	1,250	1,250 mg/kg 体重以上投与群で正向反射消失
	体温	日本白色種 ウサギ	雄 3 0、313、 1,250、5,000 (経口)	1,250	5,000	5,000 mg/kg 体重投与群で軽度体温低下 5,000 mg/kg 体重投与群で死亡例
呼吸・循環器系 呼吸・血圧・心拍数・心電図		日本白色種 ウサギ	雄 3 0、313、 1,250、5,000 (経口)	313	1,250	1,250 mg/kg 体重投与群で呼吸数減少 5,000 mg/kg 体重投与群で呼吸数減少、最低及び平均血圧低下 1,250 mg/kg 体重投与群で死亡例

*溶媒は 1% Tween80 水溶液を用いた。

8. 急性毒性試験

プロピザミド原体の急性毒性試験が実施された。結果は表 11 に示されている。

(参照 2、14)

表 11 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ¹⁾	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	8,070	21,600	全身脱力、腹臥、立毛及び眼周囲充血 雄 : 4,500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌 : 10,200 mg/kg 体重以上で死亡例
経口 ²⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	8,350	5,620	自発運動低下、呼吸困難、運動失調及び体重減少、衰弱、眼周囲血液性痂皮、振戦様動作、正向反射及び踏み直り反射抑制、虚脱（雌雄）、挙尾、つま先歩行及び多尿（雌） 雌雄 : 10,000 mg/kg 体重以上で死亡例
経口 ¹⁾	IVCS マウス 雌雄各 5 匹	1,010	1,010	全身脱力、腹臥、立毛及び眼周囲充血 雌雄 : 887 mg/kg 体重以上で死亡例
経口 ³⁾	イヌ（雑種） 雌雄各 1 匹	>10,000	>10,000	下痢、検体類似色糞便 死亡例なし
経皮 ⁴⁾	ウサギ（系統不明） 雌雄各 4 匹	>3,160	>3,160	症状なし 雌雄 : 316 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	SD ラット 雌雄各 6 匹	LC ₅₀ (mg/m ³)		雌雄 : 不活発 死亡例なし
		>2,100	>2,100	

1) : 溶媒は水を用いた。

2) : 溶媒はコーン油を用いた。

3) : カプセル経口投与。

4) : 原体末を腹部に擦過及び無処置皮膚に塗布した。

2)～4) : 検体純度不明。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギ（系統不明）を用いた眼刺激性試験が実施された。その結果、角膜及び虹彩の刺激性変化は認められず、結膜で軽度の発赤が認められたが、投与 2 日後に消失した。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、感作性は陰性であった。（参照 2、14）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体 : 0、40、200、1,000 及び 4,000 ppm、平均検体摂取量は表 12 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、対照群及び 4,000 ppm 投与群では 1 か月間の回復試験（一群雌雄各 10 匹、90 日間の検体飼料摂取後に 4 週間の対照飼料摂取）が実施された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①における平均検体摂取量

投与量(ppm)		40	200	1,000	4,000*
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.5	12.3	60.0	254
	雌	3.1	15.0	74.6	289

* : 4,000 ppm 投与群は回復試験群を含めた雌雄各 20 匹で計算された。

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

回復試験における 4,000 ppm 投与群雌雄の一週間当たりの体重増加量は対照群より多く、摂餌量は対照群と同程度で、平均摂餌効率は増加した。また、4,000 ppm 投与群雌雄の肝重量は対照群と差はなく、4,000 ppm 投与群の雄で、胆管内色素沈着及び副腎球状帶細胞肥大の増加が認められた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 12.3 mg/kg 体重/日、雌: 15.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、14)

表 13 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量及び食餌効率低下 ・AST、ALP、Alb 増加 ・TG 低下 ・尿 pH 低下 ・肝絶対及び比重量增加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・脾島周囲腺房のチモーゲン顆粒数增加 ・胆管内色素沈着 ・副腎球状帶細胞肥大 ・下垂体細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・WBC 減少 ・TP、T.Chol、BUN、Alb、Glb 及び TG 増加 ・尿 pH 低下 ・肝絶対及び比重量⁶增加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・副腎球状帶細胞肥大
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・TP 及び T.Chol 增加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量及び食餌効率低下 ・腎絶対及び比重量⁸增加 ・小葉中心性肝細胞肥大
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 4,000 ppm 投与群では比重量のみ增加

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②<参考資料⁷>

Wistar ラット（一群雄: 14 匹、雌: 13~19 匹）を用いた混餌（原体: 0、50、100、500、1,000、5,000 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

⁶ 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

⁷ 病理検査例数が不明であり、病理検査が不十分であることから、参考資料とした。

表 14 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②における平均検体摂取量

投与量(ppm)	50	100	500	1,000	5,000	10,000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.2	6.6	32.8	62.5	366
	雌	3.1	7.0	33.8	67.4	362
						687

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

本試験において 100 ppm 以上投与群の雄で脾臓の白髄萎縮が認められ、500 ppm 以上投与群の雌で肝グリソン鞘偽胆管増生等が認められた。（参照 2、14）

表 15 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (8/14 例) ・WBC 及び Hb 減少 ・AST 及び ALT 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (4/15 例) ・Hb 減少 ・心筋萎縮[§] ・腸管上皮及び筋層萎縮[§] ・肺外分泌部萎縮[§] ・子宮筋層及び粘膜下織萎縮[§]
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重增加抑制 ・摂餌量低下 ・RBC 及び Ht 減少 ・TP 減少 ・血漿 ChE 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量低下 ・RBC 及び Ht 減少 ・ALP 増加 ・腎糸球体萎縮^a ・胸腺萎縮[§] ・卵巣間質萎縮[§] ・卵巣卵胞萎縮[§]
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・腎孟尿細管上皮石灰化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重增加抑制 ・肝細胞混濁腫脹及び空胞変性^c ・尿細管主部上皮萎縮 ・白脾髄萎縮[#] ・副腎皮質萎縮[§]
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝グリソン鞘偽胆管増生、肝細胞混濁腫脹及び空胞変性^b ・腎糸球体萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝グリソン鞘偽胆管増生^d ・腎孟尿細管石灰化^b
100 ppm 以上	・白脾髄萎縮 ^e	100 ppm 以下
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 統計解析は実施されていない。

: 統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

a : 5,000 ppm では有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

b : 500 ppm では有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

c : 1,000 ppm では有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

d : 500 及び 1,000 ppm で有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

e : 100 ppm では有意差が認められないが、検体投与の影響と考えられた。

(3) 90日間亜急性毒性試験(ラット)③<参考資料⁸>

SD ラット(一群雌雄各 10匹)を用いた混餌(0、50、150、450、1,350 及び 4,050 ppm、平均検体摂取量は表 16 参照)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験(ラット)③における平均検体摂取量⁹

投与量(ppm)	50	150	450	1,350	4,050
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌雄	2.5	7.5	22.5	67.5
				203	

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において、1,350 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制が認められ、150 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加が認められた。(参照 2、14)

表 17 90 日間亜急性毒性試験(ラット)③で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,050 ppm	・摂餌量低下 ・精巣絶対及び比重量増加	・摂餌量低下
1,350 ppm 以上	・体重増加抑制	・体重増加抑制
450 ppm 以上	450 ppm 以下	
150 ppm 以上	毒性所見なし	・肝絶対及び比重量増加
50 ppm		毒性所見なし

(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)<参考資料¹⁰>

ddY マウス(一群雄 6~15 匹、雌 11~15 匹)を用いた混餌(原体: 0、50、100、500、1,000、5,000 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量は表 18 参照)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験(マウス)における平均検体摂取量

投与量(ppm)	50	100	500	1,000	5,000	10,000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.6	14.7	75.8	159	832
	雌	9.2	19.1	92.6	169	849
						1,620

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群雄で肝細胞質混濁腫脹、空胞変性及び核濃縮等、雌で尿細管主部上皮空胞変性、核濃縮及び壊死が認められた。(参照 2、14)

⁸ 血液生化学試験が実施されていないことから、参考資料とした。

⁹ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量(参照 11)。

¹⁰ 病理検査例数が不明であり、病理検査が不十分であることから、参考資料とした。

表 19 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (1/8 例) ・体重增加抑制及び摂餌量低下 ・RBC 増加 ・WBC、Hb 及び Ht 減少 ・TP 増加 ・腎糸球体萎縮 ・白脾髄萎縮[#] ・胃筋層萎縮[#] ・前胃部出血性炎症[#] 	<ul style="list-style-type: none"> ・WBC 減少 ・TP、ALT 増加 ・腎糸球体萎縮 ・心筋萎縮[§] ・卵巢卵胞萎縮[#] ・血漿 ChE 増加
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP、ALT 増加 ・グリソン鞘結合織・偽胆管増生 ・肝ヘモジデリン色素沈着 ・胆管閉塞 ・腎尿細管主部上皮空胞変性、核濃縮及び壊死 ・精細管上皮萎縮及び精子形成停止[#] ・血漿 ChE 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重增加抑制及び摂餌量低下 ・ALP 増加 ・肝絶対及び比重量[#]増加 ・下垂体絶対及び比重量[#]減少 ・卵巢及び子宮絶対及び比重量減少 ・グリソン鞘結合織・偽胆管増生 ・肝ヘモジデリン色素沈着 ・胆管閉塞 ・卵巢間質萎縮[#] ・子宮上皮及び間質萎縮[#]
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量[#]増加 ・副腎皮質萎縮[#] ・心筋萎縮[#] ・脾外分泌腺萎縮[#] 	<ul style="list-style-type: none"> ・白脾髄萎縮[#] ・副腎皮質萎縮[#] ・肝細胞質混濁腫脹、空胞変性及び核濃縮^a
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞質混濁腫脹、空胞変性及び核濃縮 ・副腎絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿細管主部上皮空胞変性、核濃縮及び壊死^b
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

: 肝、腎以外の病理組織検査結果は、統計解析を実施していない。

§ : 統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

a : 500 ppm 投与群では統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

b : 500、1,000 及び 5,000 ppm 投与群では統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

(5) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）<参考資料¹¹>

ビーグル犬（一群雌雄各 1 匹）を用いた混餌（原体 : 0、450、1,350 及び 4,050 ppm、平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

¹¹ 試験に用いた動物数が少ないため参考資料とした。

表 20 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）における平均検体摂取量

投与量(ppm)	450	1,350	4,050
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌	雄
	11.5	33.4	87.3
	9.8	35.4	82.1

本試験において 4,050 ppm 投与群の雌雄で体重低下並びに肝絶対及び比重量の増加が認められた。1,350 ppm 投与群の雄及び 4,050 ppm 投与群の雌雄で ALP の増加が認められた。

（参照 2、14）

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

（1）1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、300、875 及び 1,750 ppm、平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 21 1 年間慢性毒性試験（イヌ）における平均検体摂取量

投与量(ppm)	300	875	1,750
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌	雄
	11.9	33.1	67.7
	11.9	36.1	69.0

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、875 ppm 以上投与群雄で ALP 増加等が、雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：11.9 mg/kg 体重/日、雌：11.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、14）

表 22 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少 ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・Alb 減少 ・GGT 増加 ・尿量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少 ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・PLT 増加 ・Alb 減少 ・ALP、ALT 及び GGT 増加 ・副腎絶対及び比重量増加 ・腎近位尿細管上皮褐色色素沈着（3 例）
875 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加 # ・肝細胞肥大、星細胞褐色色素沈着及び単核細胞浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> ・PLT 増加 § ・尿量増加 ・ALP 増加 § ・肝絶対及び比重量増加

	・肝細胞褐色色素沈着 ・腎近位尿細管上皮褐色色素沈着（1例）	・甲状腺絶対及び比重增加 [#] ・肝細胞肥大、星細胞褐色色素沈着及び単核細胞浸潤 ・肝細胞褐色色素沈着
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的に有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

#：1,750 ppm 投与群では比重增加のみ増加

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（発がん性試験群：一群雌雄各 60 匹、慢性毒性試験群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。平均検体摂取量は表 23 に示されている。

表 23 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）における平均検体摂取量

投与群	投与量 (ppm)	投与時期 (週)	平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	
			雄	雌
対照	0	1～終了時	0	0
低用量	25	1～2	1.73	2.13
	35	3～4		
	40	5～終了時		
中間用量	100	1～2	8.46	10.7
	140	3～4		
	200	5～終了時		
高用量	400	1～2	42.6	55.1
	560	3～4		
	1,000	5～終了時		

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に、腫瘍性病変の発生頻度は表 25 に示されている。

高用量投与群雄において、甲状腺ろ胞上皮腺腫及び精巣間細胞腫の発生頻度が増加した。

また、同投与群雌で卵巣セルトリ一様細胞管状腺腫の発生頻度（対照群：2/60、投与群：5/60）が増加したが、統計学的有意差は認められず、検体投与の影響とは考えられなかった。

更に、雄の肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた発生頻度が統計学的に有意な増加傾向（Cochran-Armitage 傾向検定）を示した。肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた発生頻度は、Fisher 直接確率法では対照群と各投与群の間に統計学的有意差は認められなかつたが、雄の高用量投与群の肝細胞癌の発生頻度が 4/60 例であること、また、同投与群で肝臓の前腫瘍性病変（好酸性肝細胞小増殖巣）の増加が認められたことから、検体投与の影響であると考えられた。

本試験において、高用量（400～1,000 ppm）投与群において雌雄で体重増加量抑制、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも中間用量（雄：8.46 mg/kg 体重/日、雌：10.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照2、14）

表 24-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
高用量（400～1,000 ppm）	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・肝絶対[§]及び比重量増加 ・腎絶対[§]及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・好酸性肝細胞小増殖巣 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・腎絶対及び比重量増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・副腎絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・好酸性肝細胞小増殖巣 ・卵巣セルトリー様細胞管状過形成
中用量（100～200 ppm）以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的に有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

表 24-2 1年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
高用量（400～1,000 ppm）	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対[§]及び比重量増加 ・腎絶対[§]及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量低下[§] ・腎絶対及び比重量増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・副腎絶対重量、比重量及び対脳重量比¹²増加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・小葉中心性肝細胞肥大
中用量（100～200 ppm）以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計的に有意ではないが、検体投与の影響と判断した。

¹² 脳重量に比した重量を対脳重量比という。

表 25 腫瘍性病変の発生頻度

投与群 (ppm)	雄			雌			
	対照	低用量 (25～ 40)	中間用 量 (100～ 200)	高用量 (400～ 1,000)	対照	低用量 (25～ 40)	中間用 量 (100～ 200)
甲状腺ろ胞 上皮腺腫	4/60	2/60	6/60	15/60\$ * 1/60	2/60	1/60	6/59
甲状腺ろ胞 上皮癌	4/60	2/60	1/60	4/60	1/60	—	—
甲状腺ろ胞 腺腫+癌	8/60	4/60	7/60	19/60\$ * 2/60	3/60	1/60	6/59
肝細胞腺腫	—	—	2/60	2/60	—	3/60	—
肝細胞癌	1/60	3/60	2/60	4/60	—	—	1/59
肝細胞腺腫 +癌	1/60	3/60	4/60	6/60\$	—	3/60	1/59
卵巣セルト リ一様細胞 管状腺腫	—	—	—	—	2/60	3/59	1/60
精巢 間細胞腫	5/60	5/60	3/60	15/59*	—	—	5/60

注：表中の各数値は発生動物数/検査動物数を示す。

\$: Cochran-Armitage 傾向検定、* : Fisher 直接確率法 ($P<0.05$)

— : 所見なし / : 実施せず

(3) 18か月間発がん性試験（マウス）①

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。投与群は 0、5、50 及び 250 mg/kg 体重/日とし、飼料調製直前の動物の体重及び対照群の摂餌量の背景データに基づき、混餌濃度を決定し飼料が調製された。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に、検体投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 27 に示されている。

50 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で腎症の発生頻度が有意に増加したが、病変の程度が軽微から軽度が主体であることから自然発生の範囲内にあると考えられた。

250 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝細胞腺腫及び 250 mg/kg 体重/日投与群雄で肝細胞癌の発生頻度が有意に増加した。

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 2、14）

表 26 18か月間発がん性試験（マウス）①で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（539日以降） ・副腎絶対及び比重量増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・肝胆汁うっ滯、変異細胞巣（好塩基性、好酸性及び空胞化）、全小葉肝細胞肥大 ・肝細胞壊死、炎症性多病巣 ・肝マクロファージ色素沈着 ・小葉中心性/中間帯肝細胞空胞化 ・肝単細胞空胞化 ・胆のう胆汁うっ滯 ・副腎索状帶肥大 ・唾液腺腺房細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝胆汁うっ滯、変異細胞巣（好酸性）、胆管増生、小葉中心性肝細胞肥大及び全小葉肝細胞肥大 ・肝マクロファージ色素沈着 ・胆のう胆汁うっ滯 ・心房血栓 ・胆管増生
50 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・腎症増加 ・胆管増生 ・小葉中心性肝細胞肥大[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 250 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

表 27 腫瘍性病変の発生頻度

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄				雌			
	0	5	50	250	0	5	50	250
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
肝細胞腺腫	8/50	9/50	14/50	30/50*	0/50	1/50	2/50	19/50*
肝細胞癌	1/50	0/50	0/50	13/50*	0/50	0/50	0/50	4/50
腫瘍発生動物数	9/50	9/50	14/50	31/50*	0/50	1/50	2/50	20/50*

* : Yates のカイ 2 乗検定 ($P \leq 0.05$)

(4) 18か月間発がん性試験（マウス）②<参考資料¹³>

マウス (B6C3F1 交雑系: 一群雌雄各 125 匹) を用いた混餌 (0, 1,000 及び 2,000 ppm、平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 18か月間発がん性試験が実施された。また、陽性対照として 2-アセトアミドフルオレン (AAF) を混餌 (600 ppm) 又はジエチルニトロソアミン (DEN) を飲水 (0~6 mg/kg 体重/日) 投与された。

¹³ 2用量で実施された試験のため参考資料とした。

表 28 18か月発がん性試験（マウス）②における平均検体摂取量¹⁴

投与量(ppm)		1,000	2,000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌雄	150	300

プロピザミド 2,000 ppm 投与群の雌で試験期間を通じた有意な体重増加抑制が認められ、雄で最終体重の減少が認められた。

プロピザミド 1,000 ppm 投与群の雌及び 2,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加が認められ、投与 78 週後には 1,000 及び 2,000 ppm 投与群で肝比重量が有意に用量相関のある増加を示した。DEN 投与群で、30 週後に肝絶対及び比重量增加が認められた。

プロピザミド投与 30 週後には、病理学的な変化及び細胞学的な変化は認められなかつたが、1,000 ppm 投与群の雄では肝細胞癌を有する動物が 20 例（対照：7 例）認められ、2,000 ppm 投与群の雄で、胆汁分泌停止が 28 例、肝細胞癌が 26 例認められた。AAF 投与においては、肝細胞癌が雄で 30 例、雌で 89 例であった。（参照 2、14）

（5）2年間発がん性試験（マウス）

18か月間発がん性試験② [11. (4)]において雄のみで肝細胞癌の発生頻度が増加したため、肝腫瘍の毒性学的意義を明らかにする目的で、B6C3F1 交雑系マウス（一群雄各 42～63 匹）を用いた混餌（0（2群）、13、69.5、329 及び 2,260 ppm（分析濃度）、平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 2年間発がん性試験が実施された。

表 29 2年間発がん性試験（マウス）における平均検体摂取量¹⁵

投与量(ppm)		13.0	69.5	329	2,260
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.95	10.4	49.4	339

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に、検体投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 31 に示されている。

69.5 ppm 以上投与群で肝細胞癌、2,260 ppm 投与群で肝細胞腺腫の発生頻度の有意な増加が認められた。

69.5 ppm 以上投与群において肝細胞癌が認められたので、無毒性量は 13 ppm [1.95 mg/kg 体重/日（計算値）] と考えられた。（参照 2、14）

¹⁴ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 11）。

¹⁵ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 11）。

表30 2年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄
2,260 ppm	・体重増加抑制 ・肝比重量増加 ・肝細胞肥大 ・胆管過形成 ・胆汁うっ滞 ・肝細胞壊死
329 ppm 以上	・肝結節・腫瘍及び肝肥大
69.5 ppm 以下	毒性所見なし

表31 腫瘍性病変の発生頻度

投与群 (ppm)	雄					
	0	0	13	69.5	329	2,260
検査動物数	63	63	63	63	63	61
肝細胞腺腫	4/63	6/63	6/63	7/63	8/63	28/61**
肝細胞癌	5/63	5/63	9/63	12/63*	18/63**	14/61**
肝細胞腺腫+癌	9/63	11/63	15/63	19/63*	26/63**	42/61**

Fisher の直接確率計算法 (* : P<0.05、 ** : P<0.01) (0 ppm 投与群 2 群を合わせたものに対する統計学的検定)

(6) 2年間慢性毒性試験（ラット）<参考資料¹⁶>

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（0、30、100 及び 300 ppm、平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表32 2年間慢性毒性試験（ラット）における平均検体摂取量¹⁷

投与量(ppm)	80	100	300
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌雄	1.5	5.0

体重変化、摂餌量、血液学的検査、尿検査、臓器重量及び病理組織学的検査において本試験の最高投与量である 300 ppm 投与群においても、検体投与の影響と思われる変化は認められなかった。（参照 2、14）

(7) 2年間慢性毒性試験（イヌ）<参考資料¹⁸>

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（0、30、100 及び 300 ppm、平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

¹⁶ 慢性毒性試験として実施された試験であるが、血液生化学的検討が実施されておらず、また最高用量の設定濃度が低く十分な毒性情報が得られていないことから参考資料とした。

¹⁷ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 11）。

¹⁸ 最高用量の設定濃度が低く十分な毒性情報が得られていないため参考資料とした。

表 33 2年間慢性毒性試験（イヌ）における平均検体摂取量

投与量(ppm)		30	100	300
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.86	2.91	8.57
	雌	0.89	2.95	8.77

体重変化、摂餌量、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、外部リンパ腺、発情検査及び生殖器検査において検体投与による影響は認められなかった。臓器重量検査において 300 ppm 投与群の雌の脾絶対及び比重量の減少が認められた。病理組織学的検査では検体投与によると考えられる影響は認められなかった。
(参照 2、14)

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（0、40、200 及び 1,500 ppm、平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 34 2 世代繁殖試験（ラット）における平均検体摂取量

投与量(ppm)		40	200	1,500
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.0	15.4
		雌	3.5	17.5
	F ₁ 世代	雄	3.2	16.5
		雌	3.7	18.5

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において、1,500 ppm 投与群の親動物で雌雄ともに体重増加抑制、摂餌量低下、小葉中心性肝細胞肥大等、1,500 ppm 投与群の児動物で低体重等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物とも 200 ppm (P 雄 : 15.4 mg/kg 体重/日、P 雌 : 17.5 mg/kg 体重/日、F₁雄 : 16.5 mg/kg 体重/日、F₁雌 : 18.5 mg/kg 体重/日) と考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、14)

表 35 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
	雄	雌	雄	雌
親動物 1,500 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎球状帶細胞肥大 ・下垂体前葉細胞肥大 [#]	・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎球状帶細胞肥大 ・甲狀腺ろ胞上皮細胞肥大	・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎球状帶細胞肥大 ・下垂体前葉細胞肥大 [#]	・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎球状帶細胞肥大 ・甲狀腺ろ胞上皮細胞肥大
	200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物 1,500 ppm	・低体重		・低体重（哺育期） ・産児総数/腹減少	
	200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

: 統計解析は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

(2) 3 世代繁殖試験（ラット）<参考資料¹⁹>

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（0、30、100 及び 300 ppm、平均 検体摂取量は表 36 に示されている。）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 36 3 世代繁殖試験（ラット）における平均検体摂取量²⁰

投与量(ppm)	30	100	300	
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌雄	1.5	5.0	15.0

本試験において、親動物及び児動物ともに検体投与の影響は認められなかった。
(参照 2、14)

(3) 発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、5、20、80 及び 160 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物において 80 及び 160 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では、160 mg/kg 体重/日投与群の 1 腹から 5 匹の胎児に第 13 肋骨（片側又は両側）の欠損が認められた。この奇形は 24 腹中の 1 腹のみにみられたこと、対照群でも 22 腹中の 1 腹にみられたことから、検体投与に関連した影響とは考えられなかった。

¹⁹ 本試験は最高用量で親動物及び児動物に毒性が認められないため参考資料とした。

²⁰ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 11）。

本試験において、80 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に体重増加抑制が認められたので、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児では本試験における最高用量 160 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。
 (参照 2、14)

(4) 発生毒性試験（ラット）②<参考資料²¹>

FDRL ラット（一群雌 26 匹）の妊娠 6～16 日に強制経口（原体：0、7.5 及び 15 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。
 本試験において、母動物及び胎児ともに検体投与の影響は認められなかった。
 (参照 2、14)

(5) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、5、20 及び 80 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC）投与して、発生毒性試験が実施された。
 各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で食欲減退、糞便の異常等が認められ、胎児ではいずれの投与群でも毒性所見は認められなかつたので、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量である 80 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかつた。（参照 2、14）

表 37 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
80 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・流産(5 例)及び死亡(1 例) ・下受け皿中血液、下受け皿中流産物、尿中赤色沈殿物、尿中白色沈殿物及び背を丸めた姿勢 ・体重減少 ・肝比重增加 ・肝細胞空胞化、肝細胞腫脹、肝細胞壞死、クッパー細胞及び肝細胞色素沈着並びに好酸性肝細胞頻度增加 	毒性所見なし
20 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・糞便の異常 ・肛門周囲汚れ ・食欲減退 	
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

13. 遺伝毒性試験

プロピザミド原体の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験及び宿主經

²¹ 本試験は 2 用量で実施されているため、参考資料とした。

由試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞株（V79 細胞）を用いた遺伝子突然変異原性試験（*Hprt* 遺伝子）、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株（CHO 細胞）を用いた染色体異常試験、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験、マウス骨髄細胞及びラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験並びにラットを用いた優性致死試験が実施された。

結果は表 38 に示されている。

全ての試験で陰性であり、プロピザミドに遺伝毒性はないものと考えられた。（参考 2、14）

表 38 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)	20～2,000 µg/ディスク (-S9) 陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	10～5,000 µg/プレート (+/-S9) 陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	1～500 µg/プレート (+/-S9) 陰性
	遺伝子突然変異試験 (<i>Hprt</i> 遺伝子)	チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞株	2.5～40.0 µg/mL (+/-S9) 陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来 CHO 細胞株	50～150 µg/mL (+/-S9) 陰性
	UDS 試験	ラット肝初代培養細胞	1～50 µg/mL 陰性
宿主経由試験	復帰突然変異試験	マウス（系統不明） <i>S. typhimurium</i> (TA1530、G-46 株)	50～5,000 mg/kg 体重 (強制経口投与)
	組み換え試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (D-3 株)	(5 日間投与し、最終投与 30 分後に細菌液を注入し、注入 4 時間後に腹腔浸出液を採取) 陰性
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	ラット（系統不明）(骨髄細胞) (一群 5 匹)	5、50、500 mg/kg 体重/日 (5 日間強制経口投与) 陰性
	染色体異常試験	B6C3F1 マウス (骨髄細胞) (一群雄 30 匹)	①4.84 g/kg 体重 (1 回強制経口投与) (投与後 6、24 及び 48 時間後に採取) ②1.94 g/kg 体重 (5 日間強制経口投与) (最終投与後 6 時間後に採取) 陰性

	優性致死試験	SD ラット (雄生殖細胞) (一群雄 10 匹)	5、50、500 mg/kg 体重/日 (5 日間強制経口投与) (投与終了後交配)	陰性
--	--------	---------------------------------	--------------------------------------------------	----

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1.4. その他の試験

(1) 甲状腺機能及びチロキシンの肝臓クリアランス試験（ラット）

プロピザミドの甲状腺に対する作用が甲状腺ホルモンの肝臓での代謝及びクリアランスによるものかどうかを確認するために、甲状腺機能及びチロキシンの肝臓クリアランス試験が実施された。SD ラット（1群雄 20 匹、対照群及び 4,000 ppm 投与群：各 40 匹）にプロピザミドを 15 週間混餌（0、40、1,000 及び 4,000 ppm）投与し、回復群には、プロピザミドを雄 20 匹に 4 週間混餌（4,000 ppm）投与後 11 週間対照飼料を投与した。

対照群及び 4,000 ppm 投与群においては投与 4～6 週及び 15～17 週後に、回復群では 15～18 週後に各群 10 匹に胆管カニューレを挿管し、1.0 µg/kg の ¹²⁵I-L-チロキシンを頸静脈投与し、胆汁（4 時間プール）を採取した。

投与後 4～6 及び 15～18 週間後における ¹²⁵I の胆汁：血漿比、胆汁流量及び胆汁クリアランスは表 39 及び表 40 に示されている。

1,000 ppm 以上投与群において、体重増加抑制及び摂餌量低下並びに肝及び甲状腺絶対及び比重量増加が認められた。回復群では、体重及び摂餌量の回復が認められ、肝重量及び甲状腺重量も回復傾向を示し、可逆的な変化であると考えられた。

病理組織学的検査では、1,000 ppm 以上投与群で甲状腺のび漫性ろ胞上皮細胞の肥大又は過形成及び下垂体前葉細胞の肥大又は過形成が認められた。回復群の甲状腺及び下垂体の病理組織学的变化は対照群同様であり、可逆的な変化であると考えられた。

甲状腺機能試験では、投与 4 及び 15 週後に TSH の血清濃度の増加（40～72%）及び T₄ の血清濃度の減少（49～87%）が認められた。回復群では、血清 TSH 及び T₄ の変化も回復を示し、可逆的な変化であると考えられた。

4～6 及び 15～18 週における ¹²⁵I の累積胆汁排泄量は対照群に比べ約 3.4 及び約 2.8 倍に增加了。また、4～6 及び 15～18 週における T₄-グルクロノシルトランスフェラーゼ活性を測定した結果、4 週及び 15 週後において 4,000 ppm 投与群で対照群より有意に増加し、回復群では 4,000 ppm 投与群より有意に低く、可逆的な変化であると考えられた。

肝ミクロソームの UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ活性を測定した結果、4 週及び 15 週後において 4,000 ppm 投与群で対照群より有意に増加し、回復群では 4,000 ppm 投与群より有意に低く、可逆的な変化であると考えられた。

プロピザミド投与により、甲状腺ホルモンの排泄がより速くなり、補償的に下垂体由来の TSH が増加した結果、TSH による甲状腺への長期的刺激のような二次的又は間接的メカニズムにより生じた慢性的な胞上皮細胞の肥大又は過形成を誘発し、甲状腺胞上皮の腫瘍に発展する可能性が考えられた。（参照 2、14）

表 39 投与 4~6 週後の ¹²⁵I の胆汁：血漿比、胆汁流量及び胆汁クリアランス

採取時間 (分)	0~30		90~120		180~240	
投与量 (ppm)	0	4,000	0	4,000	0	4,000
胆汁対血漿 ¹²⁵ I 比	0.89	2.83*	1.04	6.37*	1.05	5.75*
胆汁流量 (mL/hr/kg)	2.98	5.33*	3.02	6.02*	2.76	4.11*
胆汁クリアランス (mL/hr/kg)	1.14	15.1*	3.11	37.3*	2.75	28.8*

* : 対照群に対して有意差あり (P<0.05)

表 40 投与 15~18 週後の ¹²⁵I の胆汁：血漿比、胆汁流量及び胆汁クリアランス

採取時間 (分)	0~30			90~120			180~240		
投与量 (ppm)	0	4,000	回復	0	4,000	回復	0	4,000	回復
胆汁対血漿 ¹²⁵ I 比	0.87	1.98*	0.33**	1.16	6.23*	1.09**	1.32	6.65*	1.21**
胆汁流量 (mL/hr/kg)	1.57	3.04*	2.01**	2.38	2.99	2.25**	1.84	2.44	2.19
胆汁クリアランス (mL/hr/kg)	0.58	6.06*	0.68**	2.68	18.5*	2.46**	2.60	19.8*	2.66**

* : 対照群に対して有意差あり (P<0.05)

** : 4,000 ppm 群に対して有意差あり (P<0.05)

(2) 精巣における内分泌調節に及ぼす影響試験（ラット）<検討試験>

プロピザミドの精巣に対する作用が黄体形成ホルモン及び卵胞刺激ホルモンの増加による精巣間細胞の過剰刺激によるかどうかを確認するために、SD ラット（1 群雄 20 匹）に 13 週間混餌（0 及び 4,000 ppm）投与による内分泌調節に及ぼす影響試験が実施された。

プロピザミド投与群では、体重増加抑制、摂餌量低下、肝絶対及び比重量増加、精巣絶対及び比重量増加、腎臓絶対及び比重量増加並びに副腎絶対及び比重量増加が認められた。病理組織学的検査で下垂体の肥大又は過形成頻度の増加及び精巣間細胞数の増加が認められた。

血清ホルモン試験では、LH、FSH、エストラジオール及びコルチコステロン濃度が有意に増加した。また、甲状腺機能及びチロキシンの肝臓クリアランス試験（[14. (1)]）の血清の分析において、1,000 ppm 以上投与群の投与 4 週間後に LH 及び FSH の増加が認められた。テストステロン代謝試験では、4,000 ppm 投与群においてテストステロン酸化能、シトクロム P450、シトクロム b5 及び

NADPH-シトクロム c-リダクターゼ活性が2~5倍増加した。

プロピザミドの混餌投与によりLH、FSH及びエストラジオールの血清濃度が増加し、精巣のホルモン調節の変化が示唆された。(参照2、14)

(3) 精巣における内分泌調節に及ぼす影響試験(ラット)

SDラット(1群雄40匹、対照群及び4,000 ppm投与群:1群雄60匹)にプロピザミドを17週間混餌(0、40、1,000及び4,000 ppm)投与し、回復群には、雄30匹に4週間混餌(4,000 ppm)投与後13週間対照飼料を投与し、内分泌調節に及ぼす影響試験が行われた。

対照群及び4,000 ppm投与群においては、投与4~6週後に各群7~11匹に胆管カニューレを挿管し、0.015 µg/匹の¹⁴C-テストステロンを頸静脈投与し、投与後30分間隔で2時間後まで胆汁を採取し、¹⁴C-テストステロンの胆汁排泄試験が実施された。

また、投与後4及び17週間後に5-bromo-2-deoxyuridine(BrdU)を浸透ミニポンプにより投与して精巣及び下垂体の細胞増殖試験が実施され、下垂体については免疫組織化学的にLH及びFSHを染色し、LH及びFSH陽性細胞が評価された。

さらに、ラットを去勢した翌日に腹部前立腺から細胞懸濁液を調製し、非標識リガンドのある/なし条件で、細胞懸濁液に7.3 nMの³H-テストステロンを添加し、4°Cで18時間インキュベートし、プロピザミドのアンドロジェンレセプター結合競合能力が評価された。

1,000 ppm以上投与群で体重増加抑制がみられ、回復群では影響は可逆的であった。1,000 ppm以上投与群で摂餌量低下が認められた。

血清ホルモン試験では投与4週後に4,000 ppm投与群においてLH及びFSHの血清濃度が、1,000 ppm以上投与群においてエストロンの血清濃度が有意に増加した。投与17週後においては、4,000 ppm投与群においてLH、FSH、エストラジオール及びエストロンの増加が認められた。回復群では各ホルモンの血清濃度が4,000 ppmより低下し、可逆的な変化であると考えられた。

投与4週後において、1,000 ppm以上投与群で肝絶対及び比重量の増加がみられ、17週後においては1,000 ppm投与群では有意ではなかったが、4,000 ppm投与群で有意な肝絶対及び比重量増加が認められた。また、17週後の4,000 ppm投与群において精巣絶対及び比重量増加が認められた。

病理組織学的検査では4週間後において、4,000 ppm投与群で下垂体前葉細胞細胞質の空胞化が、1,000 ppm以上投与群で下垂体前葉細胞の肥大が認められた。17週後においては、4,000 ppm投与群で下垂体前葉の細胞質の空胞化が、1,000 ppm以上投与群で下垂体前葉細胞肥大が認められた。

4週間後において精巣、精巣上体又は副生殖腺に投与に関連した影響はなかつた。17週後において、4,000 ppm投与群の精巣で両側性の多数の間細胞肥大巣

が認められた。これら臓器の変化には回復性が認められた。

テストステロンの胆汁排泄試験においては、テストステロンの胆汁排泄の増加は認められなかった。胆汁流量は 4,000 ppm 投与群で増加したが、胆汁：血漿比は 4,000 ppm 投与群で減少し、胆汁クリアランスは 4,000 ppm 投与群でやや減少した。

in vitro におけるテストステロンのアンドロジェンレセプター結合に対するプロピザミドの競合能が試験された結果、プロピザミドには競合能はなかった。

プロピザミドは下垂体の性腺刺激ホルモン産生細胞の肥大及び空胞化を増加させ、その反応として LH 及び FSH が増加した。LH 及び FSH の増加は精巣間細胞を過剰に刺激し、間細胞の多発性の肥大/過形成を導いたと考えられた。LH による間細胞の持続的刺激のような二次的な間接的ホルモンメカニズムの結果としての慢性の間細胞肥大/過形成は間細胞腫に発展する可能性が考えられた。これらの変化は可逆的な変化であった。（参照 2、14）

(4) 肝薬物代謝酵素誘導能試験（ラット及びマウス）

マウスを用いた 18か月発がん性試験及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において高用量投与群の雄に増加した肝細胞腫瘍の発生メカニズムを解明するため、マウス肝薬物代謝酵素誘導能試験が実施された。また、比較のためラットにおける同試験が実施された。

B6C3F1 マウス（一群雄 6 匹）に 14 日間混餌（0、20、100 及び 2,500 ppm）投与又は SD ラット（一群雄 6 匹）に 14 日間混餌（0、4,000 ppm）投与し、肝薬物代謝酵素誘導能試験が実施された。

マウスにおける試験の陽性対照として、フェノバルビタール（0.1%、7 日間飲水投与）、アセトン（1%、7 日間飲水投与）、クロフィブレート（300 mg/kg 体重/日、7 日間強制経口投与）、3-メチルコラントレン（30 mg/kg 体重/日、4 日間腹腔内投与）及びデキサメタゾン（10 mg/kg 体重/日、4 日間腹腔内投与）を試験開始 8 日後から投与した。

マウスの 2,500 ppm 投与群及びラットの 4,000 ppm 投与群で有意な体重増加抑制が認められ、マウスの 2,500 ppm 投与群で試験期間を通じた摂餌量低下が、ラットの 4,000 ppm 投与群の投与 1 週に摂餌量低下が認められた。

マウスの 2,500 ppm 投与群、ラットの 4,000 ppm 投与群、フェノバルビタール投与群及びクロフィブレート投与群で肝絶対及び比重量の増加が認められた。

各投与群における酵素活性測定結果は表 41 に示されている。

Western blot 法によるシトクロム P450 のアイソザイムの同定では、マウスの 2,500 ppm 投与群では Cyp2b、Cyp3a 及び Cyp4a の誘導が、ラットの 4,000 ppm 投与群では CYP2B 及び CYP4A の誘導が認められた。

これらの変化は CYP4A の誘導を除き、基本的にフェノバルビタール投与による酵素誘導パターンと類似していた。CYP4A はペルオキシソーム増生剤により

誘導されることから、プロピザミドはペルオキシソームを増生させる可能性も考えられた。

プロピザミドはフェノバルビタールタイプとCYP4Aを誘導するタイプの混合型の肝薬物代謝酵素誘導剤である可能性が示唆された。(参照2、14)

表41 各投与群における酵素活性測定結果

動物種	投与量	プロピザミド	フェノバルビタール	アセトン	クロフィブレート	3-メチルコラントレン	デキサメタゾン
			0.1%	1%	300mg/kg 体重/日	30mg/kg 体重/日	10mg/kg 体重/日
マウス	2,500 ppm	・ミクロソームたんぱく量及びシトクロムP450含量增加 ・ペントキシレゾル・脱アルキル化酵素活性増加	・シトクロムP450含量增加 ・エトキシクマリンO-脱アルキル化酵素活性増加 ・ペントキシレゾル・脱アルキル化酵素活性増加	・シトクロムP450含量增加 ・エトキシクマリンO-脱アルキル化酵素活性減少	・ペントキシレゾル・脱アルキル化酵素活性増加	・シトクロムP450含量增加 ・エトキシクマリンO-脱アルキル化酵素活性増加 ・ペントキシレゾル・脱アルキル化酵素活性増加	・シトクロムP450含量增加 ・ペントキシレゾル・脱アルキル化酵素活性増加
ラット	4,000 ppm	・ミクロソームたんぱく量增加 ・エトキシクマリンO-脱アルキル化酵素活性増加 ・ペントキシレゾル・脱アルキル化酵素活性増加					

/ : 試験を実施せず。

(5) 肝薬物代謝酵素誘導能試験(マウス)

マウスにおける肝細胞腫瘍の発生メカニズムを解明するため、肝臓薬物代謝酵素誘導能試験が実施された。

B6C3F1マウス(一群雄6匹)に14日間混餌(0、20、70、170、425、1,000及び2,500ppm)投与し、肝薬物代謝酵素誘導能試験が実施された。

2,500 ppm 投与群で有意な体重増加抑制及び投与期間中の摂餌量低下が認められた。

1,000 及び 2,500 ppm 投与群で肝臓絶対及び比重量増加がみられた。病理組織学的検査では、425 ppm 以上投与群で小葉中心性又はび漫性肝細胞肥大が全例に認められた。2,500 ppm 投与群では褐色色素沈着（胆汁色素）が全例に、巢状肝細胞壊死が 2 例に認められた。

ペルオキシソーム酵素測定では 170 ppm 以上投与群でペルオキシソームタンパクタ量の増加が、425 ppm 以上投与群でパルミトイル CoA 酸化酵素活性が、2,500 ppm 投与群でカルニチンアシル基転移酵素活性が増加した。これらの変化はクロフィブレート等のペルオキシソーム誘導剤による変化と一致した。

ミクロソーム酵素では 70 ppm 以上投与群で Cyp4a が、425 ppm 以上投与群でミクロソームたんぱく量、ペントキシリゾルフィン O-脱アルキル化酵素活性及び Cyp2b 濃度が、2,500 ppm 投与群でシトクロム P450 含量及びアミノピリジ N-脱メチル化酵素活性の増加が認められた。これらの変化は基本的にフェノバルビタールによる酵素誘導パターンと類似し、Cyp4a の誘導からペルオキシソームを増生させる可能性も考えられた。

プロピザミドはフェノバルビタールタイプとペルオキシソーム増生剤タイプの混合型の肝薬物代謝酵素誘導剤である可能性が考えられた。（参照 2、14）

III. 食品健康影響評価

参考に挙げた資料を用いて、農薬「プロピザミド」の食品健康影響評価を実施した。

マウス及びイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (4) 及び(5)] は、試験内容に信頼性に欠けるものがあることから、評価に用いることは出来ないと判断し、参考資料とした。このため、評価に当たり、マウス及びイヌに対する亜急性影響に関するデータが不足であると考えられたが、食品安全委員会は、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験及びイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の結果を勘案すれば、本剤の評価は可能であると判断した。

^{14}C で標識されたプロピザミドのラットを用いた動物体内運命試験の結果、プロピザミドは血漿中では単回経口投与後 8 時間以内に T_{\max} に達し、 $T_{1/2}$ は低用量投与群では二相性で、高用量投与群では一相性であった。プロピザミドの吸収率は低用量投与群で少なくとも 49.4%、高用量投与群で少なくとも 40.9% であった。投与後 48 時間に 78.9~92.0% TAR が糞中に排泄された。高用量投与群では低用量投与群よりも糞中へやや多く排泄されたが、放射能は尿及び糞中に均等に排泄された。

尿中の代謝物は、[10]が 12.7~18.9% TAR で、そのほかに 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。糞中の代謝物には、未変化のプロピザミド以外に 10%TAR を超えるものはなかった。

^{14}C で標識されたプロピザミドを用いた植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物は認められず、主要残留成分はセイヨウアブラナの種子を除き、いずれも未変化のプロピザミドであり、アルファルファ茎葉で 50.0~84.0%TRR (0.25~9.53 mg/kg)、レタス茎葉で少なくとも 42.5%TRR (0.407 mg/kg) 認められた。

国内におけるプロピザミドを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、プロピザミドの最大残留値は、しゅんぎく（茎葉）の 0.06 mg/kg であった。また、海外におけるプロピザミドを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、プロピザミドの最大残留値は、レタス（茎葉）の 0.42 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、プロピザミド投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等）及び甲状腺（重量増加、ろ胞上皮細胞肥大等）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかつた。

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において、甲状腺ろ胞上皮細胞腺腫及び精巣間細胞腫の発生頻度の増加並びに肝細胞腺腫及び肝細胞癌を合わせた発生頻度の増加傾向が、マウスを用いた発がん性試験において、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度の増加が認められたが、これらの腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をプロピザミド（親化合物のみ）と設定した。

各試験の無毒性量等は表 42 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がマウスを用いた2年間発がん性試験の1.95 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.019 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.019 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.95 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 42 各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)				
			米国	EU	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、40、 200、 1,000、 4,000 ppm	雄: 12.3 雌: 15.0 雌雄: 肝比重 量增加、小葉 中心性肝細胞 肥大等			雄: 12.3 雌: 15.0 雌雄: 小葉中 心性肝細胞肥 大等	雄: 12.3 雌: 15.0 雌雄: 体重增 加抑制、肝重 量增加
		雄: 0、2.5、 12.3、 60.0、254 雌: 3.1、 15.0、 74.6、289					
	2年間 慢性毒 性/発が ん性併 合試験	0、低用量 (25~35 ppm)、中 間用量 (100~200 ppm)、高 用量(400 ~1,000 ppm)	雄: 8.46 雌: 10.7 雌雄: 肝比重 量增加、肝・ 甲状腺非腫瘍 性病変 雌: 卵巣非腫 瘍性病変			雄: 8.46 雌: 10.7 雌雄: 体重增 加抑制、小葉 中心性肝細胞 肥大等	雄: 8.46 雌: 10.7 雌雄: 体重增 加抑制、小葉 中心性肝細胞 肥大等
		雄: 0、 1.73、 8.46、42.6 雌: 0、 2.13、 10.7、55.1	1,000 ppm 投 与群: 甲状腺 ろ胞細胞腺腫 (雌雄) 及び 良性精巢間細 胞腫瘍 (雄) 発生頻度増加 (癌への腫瘍 の進展は認め られない)			雄: 甲状腺ろ 胞上皮腺腫の 発生頻度増 加、精巢間細 胞腫の発生頻 度増加、肝細 胞腺腫及び肝 細胞癌を合わ せた発生頻度 増加傾向	雄: 甲状腺ろ 胞上皮腺腫の 発生頻度増 加、精巢間細 胞腫の発生頻 度増加
マウス	2世代 繁殖試 験	0、40、 200、1,500 ppm	雄: 18.0 雌: 16.0 雌雄: 体重增 加抑制、摂餌 量低下、肝・ 副腎・甲状 腺・下垂体前 葉の病理組織 所見等	17		P 雄: 15.4 P 雌: 17.5 F ₁ 雄: 16.5 F ₁ 雌: 18.5 親動物: 体重 增加抑制、摂 餌量低下等 児動物: 低体 重等	P 雄: 15.4 P 雌: 17.5 F ₁ 雄: 16.5 F ₁ 雌: 18.5 親動物: 体重 增加抑制、摂 餌量低下 児動物: 代体 重
		P 雄: 0、 3.0、15.4、 114 P 雌: 0、 3.5、17.5、 123 F ₁ 雄: 0、 3.2、16.5、 127 F ₁ 雌: 0、 3.7、18.5、 137	(繁殖能に對 する影響は認 められない)	(繁殖能に對 する影響は認 められない)		(繁殖能に對 する影響は認 められない)	(繁殖能に對 する影響は認 められない)
発生毒 性試験		0、5、20、 80、160	母動物: 20 胎児: 160 母動物: 体重			母動物: 20 胎児: 160 母動物: 体重	母動物: 20 胎児: 160 母動物: 体重

			増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)			増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	18か月間発がん性試験	0、5、50、250				雌雄：5 肝絶対及び比重量増加等 肝細胞腺腫及び肝細胞癌発生頻度増加	雌雄：5 肝絶対及び比重量増加等
	2年間発がん性試験	0、13.0、69.5、329、2,260 ppm 検体摂餌量：記載なし	15 肝結節・腫瘍等	2.0 肝臓腫瘍		雄：1.95 肝細胞腺腫及び肝細胞癌発生頻度増加	雄：1.95 肝細胞腺腫及び肝細胞癌発生頻度増加
ウサギ	発生毒性試験	0、5、20、80	母動物：5 胎児：80 母動物：一般状態、肝毒性（肝細胞壊死、肝細胞腫脹等） 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)			母動物：5 胎児：80 母動物：食欲減退、糞便異常等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：5 胎児：80 母動物：食欲減退、糞便異常 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	1年間慢性毒性試験	0、300、875、1,750 ppm 雄：0、11.9、33.1、67.7 雌：0、11.9、36.1、69.0	雌雄：11.9 雄：ALP 増加、肝病理所見等 雌：甲状腺及び肝重量増加、肝病理所見等			雄：11.9 雌：11.9 雄：ALP 増加等 雌：肝絶対及び比重量増加等	雄：11.9 雌：11.9 雌雄：ALP、PLT 増加、Alb 減少等
ADI		NOAEL： 8.46 SF：100 ADI：0.08	NOAEL：2 SF：100 ADI：0.02	NOAEL：— SF：— ADI：0.12	NOAEL： 1.95 SF：100 ADI：0.019	NOAEL： 1.95 SF：100 ADI：0.019	
ADI 設定根拠資料		ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	マウス2年間発がん性試験	2年間慢性毒性試験（ラット、イヌ）	マウス2年間発がん性試験	マウス2年間発がん性試験	

NOAEL：無毒性量 LOAEL：最小毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号/略称	化学名
[1]	2-(3,5-dichlorophenyl)-4,4-dimethyl-5-methyleneoxazoline
[2]	<i>N</i> (1,1-dimethylacetonyl)-3,5-dichlorobenzamide
[3]	2-(3,5-dichlorophenyl)-4,4-dimethyl-5-hydroxymethyloxazoline
[4]	<i>N</i> (1,1-dimethyl-3-hydroxyacetonyl)-3,5-dichlorobenzamide
[5]	<i>N</i> (1,1-dimethyl-3-hydroxypropyl)-3,5-dichlorobenzamide
[6]	<i>N</i> (1,1-dimethyl-2,3-dihydroxypropyl)-3,5-dichlorobenzamide
[7]	β -(3,5-dichlorobenzamido)- β -methylbutyric acid
[8]	α -(3,5-dichlorobenzamido)isobutylic acid
[9]	β -(3,5-dichlorobenzamido)- β -methyl- α -ketobutyric acid
[10]	α -(3,5-dichlorobenzamido)acetic acid
[12]	β -(3,5-dichlorobenzamido)- α -hydroxy- β -methylbutyric acid
[13]	<i>N</i> (1,1-dimethyl-2-hydroxyethyl)-3,5-dichlorobenzamide
[14]	3,5-dichlorobenzoic acid
[15]	2-(3,5-dichlorophenyl)-4,4-dimethyl-5-formyloxyoxazoline
[16]	3,5-dichlorobenzamide

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
CEC	塩基置換容量
ChE	コリンエステラーゼ
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
FSH	卵胞刺激ホルモン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP)]
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LH	黄体形成ホルモン
MC	メチルセルロース
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDS	不定期DNA合成
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名# (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					プロピザミド			
					最高値	平均値	最高値	平均値
キャベツ (露地) [葉球] 1997年度	1	2,500WP	1	55	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
	1	2,500WP	1	76	0.008	0.008	0.011	0.010
ブロッコリー (露地) [花蕾] 2002年度	1	2,500WP	1	36	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	43	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	2,500WP	1	47	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	54	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ゴボウ (露地) [根部] 1996年度	1	2,000WP	1	126	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
	1	2,000WP	1	134	0.021	0.021	<0.007	<0.007
ゴボウ* (露地) [根部] 1996年度	1	2,000WP	1	126	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	2,000WP	1	134	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
チコリ (施設) [茎葉部] 2006年度	1	1,500WP	1	145			<0.01	<0.01
			1	152			<0.01	<0.01
			1	159			<0.01	<0.01
	1	1,500WP	1	181			<0.01	<0.01
			1	188			<0.01	<0.01
			1	195			<0.01	<0.01
チコリ (施設) [根株部] 2006年度	1	1,500WP	1	106			<0.01	<0.01
			1	113			<0.01	<0.01
			1	120			<0.01	<0.01
	1	1,500WP	1	142			<0.01	<0.01
			1	149			<0.01	<0.01
			1	156			<0.01	<0.01
しゅんぎく* (施設) [茎葉] 2008年度	1	1,500WP	1	70	0.01	0.01	0.01	0.01
			1	77	0.01	0.01	<0.01	<0.01
			1	84	0.01	0.01	<0.01	<0.01
	1	1,500WP	1	41	0.04	0.04	0.05	0.05
			1	48	0.05	0.04	0.06	0.06
			1	55	0.02	0.02	0.02	0.02
レタス (露地) [茎葉] 2006年度	1	1,500WP	1	35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	1,500WP	1	20	0.02	0.02	<0.01	<0.01
			1	27	0.02	0.02	<0.01	<0.01
レタス [茎葉] 1971年度	1	1,500WP	1	60	0.041	0.025	<0.01	<0.01
	1	1,500WP	1	57	0.016	0.011	<0.01	<0.01

もりあざみ 〔露地〕 [根部] 2004年度	1	1,000 WP	1	118			<0.01	<0.01
	1	1,000 WP	1	112			<0.01	<0.01
たまねぎ 〔露地〕 [鱗茎] 1999年度	1	2,500 WP	1	96	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1	2,500 WP	1	103	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
たまねぎ 〔露地〕 [鱗茎] 2008年度、 2007年度	1	1,500 WP	2	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	56	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	1,500 WP	2	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	56	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
たまねぎ* 〔露地〕 [鱗茎] 1999年度	1	2,500 WP	1	96	<0.005	<0.005		
	1	2,500 WP	1	103	<0.005	<0.005		

WP : 水和剤

: 分析対象 : 3,5-ジクロロ安息香酸骨格を有する化合物。プロピザミド換算値を示す。

* : 分析対象化合物 : プロピザミド

<別紙4：作物残留試験成績（海外）>

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年度	試験 圃場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
					プロピザミド
					最高値
レタス (露地) [head] 1995年	1	2.15SC	1	30	0.105
レタス (露地) [head] 1995年	1	1.53SC	1	30	0.023
レタス (露地) [Whole plant] 1997年	1	1.97SC	1	30	0.42
			1	45	0.06
			1	60	0.02
			1	90	<0.01
レタス (露地) [Whole plant] 1998年	1	1.98SC	1	30	0.13
			1	45	0.05
			1	60	<0.01
			1	64	nd
レタス (露地) [head] 1997年	1	0.6WP	1	30	<0.01
			1	45	nd
レタス (露地) [head] 1997年	1	0.6SC	1	30	nd
			1	45	nd
レタス (露地) [head] 1997年	1	0.6WP	1	30	0.02
			1	45	<0.01
レタス (露地) [head] 1997年	1	0.6SC	1	30	0.01
			1	45	<0.01
レタス (露地) [head] 1997年	1	0.6WP	1	30	<0.01
			1	45	nd
レタス (露地) [head] 1997年	1	0.6SC	1	30	<0.01
			1	45	nd

レタス (露地) [head] 1997年	1	0.6 ^{WP}	1	30	0.01
			1	45	<0.01
レタス (露地) [head] 1997年	1	0.6 ^{SC}	1	30	0.03
			1	45	<0.01
レタス (露地) [tuft] 1994年	1	1.95 ^{SC}	1	30	0.095
レタス (露地) [tuft] 1993年	1	2.05 ^{WP}	1	30	0.04
			1	45	not detectable
レタス (露地) [tuft] 1994年	1	1.77 ^{WP}	1	30	0.10
レタス (露地) [tuft] 1994年	1	2.17 ^{SC}	1	30	0.04
レタス (露地) [head] 1995年	1	2.02 ^{EW}	1	30	0.29

nd : <0.0020 mg/kg、not detectable : <0.01 mg/kg

SC:フロアブル剤、WP:水和剤、EW:乳剤

＜参照＞

- 1 略問書（平成 15 年 7 月 1 日付厚生労働省発食安第 0701015 号）
- 2 7 月 1 日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1~6
- 3 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 4 農薬抄録 プロピザミド（除草剤）（2010 年）：ダウ・ケミカル日本株式会社、一部公表
- 5 食品健康影響評価について（平成 22 年 3 月 19 日付け厚生労働省発食安 0319 第 3 号）
- 6 EPA: "Pronamide" Pronamide. Tolerance Reassessment Eligibility Decision (TRED). Chemical ID No.101701.(2002)
- 7 Japanese positive list response in support of Australian MRLs for Propyzamide.(2008)
- 8 EU : "Propyzamide" : Review report for the active substance propyzamide(2007)
- 9 食品健康影響評価について（平成 23 年 3 月 22 日付け厚生労働省発食安 0322 第 9 号）
- 10 プロピザミド海外作物残留試験成績：ダウ・ケミカル日本株式会社、未公表
- 11 IPCS : Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food、Annex 2、DOSE CONVERSION TABLE
- 12 食品健康影響評価について（平成 25 年 4 月 9 日付け厚生労働省発食安 0409 第 1 号）
- 13 プロピザミドの食品健康影響評価に係る追加資料について（2013 年）：ダウ・ケミカル日本株式会社、未公表
- 14 農薬抄録 プロピザミド（除草剤）（2013 年 1 月 18 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社、一部公表